

REF	$\Sigma$	SYSTEM
05109523 190	100	<p>Elecsys 2010</p> <p>MODULAR ANALYTICS E170</p> <p><b>cobas e 411</b></p> <p><b>cobas e 601</b></p> <p><b>cobas e 602</b></p>

## Lietuvių

## Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas tirpiai fms-panašios tirozino kinazės-1 (sFlt-1) koncentracijos nustatymui žmogaus serume.

sFlt-1 tyrimas yra naudojamas kartu su Elecsys PIGF tyrimu, vertinant sFlt-1/PIGF santykį. sFlt-1/PIGF santykis yra naudotinas kaip pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė, kartu su kita diagnostine bei klinicine informacija.

Be to, sFlt-1/PIGF santykis yra naudotinas kaip pagalbinė priemonė trumpalaikiams preeklampsijos prognozavimui (patvirtinimui, paneigimui) nėščių moterų, kurioms įtariama preeklampsija, tarpe, kartu su kita diagnostine ir klinicine informacija.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

## Santrauka

Preeklampsija (PE) yra rimta nėštumo komplikacija, kuriai būdinga hipertenzija ir proteinurija po 20 nėštumo savaitės. Preeklampsija nustatoma 3-5 % nėštumų ir lemia reikšmingą motinos ir vaisiaus sergamumą bei mirtinumą. Klinikinė išraiška gali būti įvairi: nuo lengvų iki sunkių formų; preeklampsija vis dar yra viena iš vyraujančių motinos ir vaisiaus sergamumo ir mirtinum priežasčių.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

Manoma, kad preeklampsija atsiranda dėl angiogeninių faktorių, kurie indukuoja endotelio disfunkciją, atspalaidavimo iš placentos. Moterų, sergančių preeklampsija, PIGF (placentos augimo faktorius) ir sFlt-1 (tirpi fms panaši tirozino kinazė-1, dar žinoma kaip VEGF receptorius-1) koncentracija serume yra pakitusi. Be to, cirkuliuojančių PIGF ir sFlt-1 koncentracija gali padėti atskirti normalų nėštumą nuo preeklampsijos netgi iki pasireiškiant klinikiniams simptomams. Normalaus nėštumo metu pro-angiogeninio faktoriaus PIGF koncentracija didėja pirmųjų dviejų trimestrų metu ir ima mažėti, nėštumui artėjant link gimdymo termino. Tuo tarpu anti-angiogeninio faktoriaus sFlt-1 koncentracija išlieka stabili ankstyvos ir vidurinės nėštumo stadijos metu, o artėjant gimdymo terminui stabiliai didėja. Nustatyta, kad moterų, kurioms išsivysto preeklampsija, sFlt-1 koncentracija yra didesnė, o PIGF koncentracija mažesnė, nei normalių nėštumų metu.<sup>7,8,9,10</sup>

Nustatyta, kad sFlt-1 ir PIGF santykis yra geresnis prognostinis preeklampsijos žymuo, nei šie parametrai atskirai. Panašu, kad sFlt-1/PIGF santykis yra patikimas įrankis diferencijuojant skirtingus su nėštumu susijusius hipertenzinius sutrikimus. Be to, sFlt-1/PIGF pasižymi galima verte kaip prognostinis PE parametras ir gali būti naudingas prognozuojant preeklampsiją ir susijusias nepalankias išėitis, stratifikuojant riziką ir gydant.<sup>5,11,12,13,14,15</sup>

Antiangiogeninio veiksnio sFlt-1 koncentracija koreliuoja su subklinicine širdies disfunkcija ir yra padidėjusi moterų su nėštumo kardiomiopatija tarpe. sFlt-1 pašalinimas galėtų būti naudingas moterims su labai priešlaikine PE: pilotinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad aferezė su dekstrano sulfato celiuliozės (DSC) kameromis sumažino cirkuliuojančio sFlt-1 koncentraciją ir leido prailginti nėštumą be motinai/vaisiui nepalankių išėičių.<sup>16,17</sup>

Apibendrinant, PIGF ir sFlt-1 koncentracija motinos kraujyje, nustatyta imunologiniais tyrimais, pagerina diagnostines preeklampsijos galimybes, apimančias klinikinius simptomus, proteinuriją ir gimdos arterijos greičio matavimą Dopleriu.<sup>5,6,13,15,18,19,20,21</sup>

## Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 20 µL mėginio, biotilintas monokloninis sFlt-1-specifinis antikūnas ir monokloninis sFlt-1-specifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu<sup>a</sup>), reaguoją, sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.

- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidinu dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemoluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu.

a) Tri(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pažymėta SFLT-1.

- M Streptavidinu dengtos mikrodalelės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6.5 mL:  
Streptavidinu dengtos mikrodalelės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-sFlt-1-Ab-biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 9 mL:  
Biotilinti monokloniniai anti-sFlt-1 antikūnai (pelės) 0.5 mg/L; fosfato buferis 100 mmol/L, pH 7.2; konservantas.
- R2 Anti-sFlt-1-Ab-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 9 mL:  
Monokloniniai anti-sFlt-1 antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu, 1.0 mg/L; fosfato buferis 100 mmol/L, pH 7.2; konservantas.

## Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.  
Laikytės įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.  
Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.  
Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

## Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaityta nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

## Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savaičių
visuose analizatoriuose	6 savaitės

## Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrintas pakankamai didelis mėginių kiekis ir yra priimtini tik žemiau išvardinti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Atskirtas serumo mėginys po centrifugavimo turėtų būti laikomas 2-8 °C temperatūroje ilgiausiai iki 48 valandų, įskaitant mėginio gabenimą 2-8 °C temperatūroje. Nedelsdami tirkite mėginius arba užšaldykite juos -20 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 6 mėnesių. Užšaldyti tik vieną kartą.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

### **Pateiktos medžiagos**

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

### **Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos**

- [REF] 05109531190, sFlt-1 CalSet, skirtas 4 x 1 mL
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, skirtas 3 x 2 mL kiekvienam iš PreciControl Multimarker 1 ir 2
- Bendra laboratorijos įranga
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirto vandens priedas
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL matavimo sistemos valymo tirpalas
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- [REF] 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Visų analizatorių priedai:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

### **Tyrimas**

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklių skaitmenų seką.

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatoriai: Reikia turėti PreClean M tirpalą.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

### **Kalibravimas**

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal rinkoje esantį sFlt-1 tyrimą.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

**Kalibravimo dažnis:** kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

### **Kokybės kontrolė**

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Multimarker.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reikėtų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Atkreipkite dėmesį: Kontrolinės medžiagos yra be brūkšninio kodo etiketė, taigi turi būti naudojamos kaip išorinės kontrolės. Visos reikšmės ir ribos turi būti įvestos rankiniu būdu. Žr. Naudotojo vadovo "Kokybės kontrolė" skyrių arba naudokite prietaiso programinės įrangos pagalbos internete funkciją.

### **Skaiciavimas**

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analizės koncentraciją pg/mL.

### **Apribojimai - poveikiai**

Tyrimui įtakos neturi: gelta (bilirubinas < 427 μmol/L arba < 25 mg/dL), hemolizė (Hb < 0.311 mmol/L arba < 0.5 g/dL), lipemija (intralipidai < 1400 mg/dL) ir biotinas (< 123 nmol/L arba < 30 ng/mL).

Kriterijus: vertės suradimas ± 15 % pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. > 5 mg/parai), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatoidinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 600 IU/mL.

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai sFlt-1 koncentracija yra iki 200000 pg/mL.

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 18 dažniausiai naudojamų medikamentų. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

### **Apribojimai ir reikšmių ribos**

#### **Matavimų ribos**

10-85000 pg/mL (apibrėžiamos pagal nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau 10 pg/mL, yra pateikiamos kaip <10 pg/mL. Reikšmės, esančios aukščiau matavimo ribos, yra pateikiamos kaip >85000 pg/mL.

**Matavimo reikšmių apatinės ribos**

Tuščioji riba (angl. Limit of Blank - LoB), nustatymo riba (angl. Limit of Detection - LoD) ir kiekybinio nustatymo riba (angl. Limit of Quantitation - LoQ)

Tuščioji riba = 6 pg/mL

Nustatymo riba = 10 pg/mL

Kiekybinio nustatymo riba = 15 pg/mL

Tuščiojo matavimo riba ir nustatymo riba buvo nustatytos atsižvelgiant į CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A reikalavimus.

Kiekybinio tyrimo riba buvo nustatyta naudojant funkcinio jautrumo tyrimo rezultatus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos  $n \geq 60$  matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95 %.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe).

Funkcinis jautrumas yra mažiausia analitės koncentracija, kurią galima atkurti išmatuoti, kai tarpinis variacijos koeficientas CV yra  $\leq 20$  %.

Ji buvo nustatyta naudojant mažos koncentracijos sFlt-1 mėginius.

**Skiedimas**

Nereikalingas, dėl plačių matavimo ribų.

**Atkreipkite dėmesį**

Matavimo intervale tiesiškiais tyrimams, mėginiai gali būti skiedžiami žmogaus serumu. Galutinė atskiesto mėginio koncentracija turi būti  $> 5000$  pg/mL.

Žinoma, kad sFlt-1 yra heterogeniška, o tai gali lemti netiesiško atskiedimo fenomeną, tiriant kai kuriuos individualius mėginius.

**Tikėtinos reikšmės**

Šie rezultatai buvo gauti perspektyviniame daugiacentriniame tyrime: Preeklampsijos diagnostika, naudojant Elecsys sFlt-1 tyrimą ir Elecsys PIGF tyrimą (Roche tyrimo Nr. CIM RD000556/X06P006).<sup>5,21</sup>

Siekiant nustatyti normalių reikšmių intervalą normaliems nėštumams, 1685 vizitų metu buvo paimti 877 normotenzinių nėščių moterų mėginiai iš 9 tyrimo centrų Europoje (Vokietijoje, Ispanijoje, Austrijoje, Čekijoje, Šveicarijoje). Visos moterys turėjo vienavaisį nėštumą su normaliomis nėštumo išeitimis (pvz.: jokio PE/HELLP sindromo, jokio intrauterinio augimo sulėtėjimo). Kiekviename mėginyje buvo nustatyta sFlt-1 ir PIGF koncentracija, lygiagrečiai buvo apskaičiuotas sFlt-1/PIGF santykis.

Pilnos nėštumo savaitės: apibrėžiamos kaip nėštumo savaitės, skaičiuojamos nuo paskutinio mėnesinių ciklo pradžios.

Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys sFlt-1 tyrimo procentilės (pg/mL)

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-oji procentilė	652	708	572	618	773	992	1533
50-oji procentilė	1328	1355	1299	1355	1742	2552	3485
95-oji procentilė	2501	2807	2997	3205	5165	7363	9184
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Elecsys PIGF tyrimo procentilės (pg/mL)

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-oji procentilė	28.8	66.2	119	169	114	78.0	54.4
50-oji procentilė	52.6	135	264	465	471	284	191
95-oji procentilė	122	289	605	1117	1297	984	862
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Elecsys sFlt-1/PIGF santykio procentilė

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-oji procentilė	9.27	3.51	1.82	0.945	0.941	1.23	2.18
50-oji procentilė	24.8	10.5	4.92	3.06	3.75	9.03	19.6
95-oji procentilė	54.6	25.7	14.6	10.0	33.9	66.4	112
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

**Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys**

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

**Glaudumas**

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 tyrimai per dieną, po du kartus, kiekvienas vykdomas 21 dieną ( $n = 84$ ). Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	63.1	0.984	1.6	2.71	4.3
Žmogaus serumas 2	589	4.79	0.8	13.8	2.3
Žmogaus serumas 3	34516	359	1.0	1017	2.9
Žmogaus serumas 4	79101	915	1.2	2933	3.7
PreciControl MM <sup>b</sup> 1	107	1.59	1.5	4.05	3.8
PreciControl MM2	1080	15.2	1.4	42.4	3.9

b) MM = Multimarker

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	65.5	0.849	1.3	2.12	3.2
Žmogaus serumas 2	617	11.5	1.9	15.7	2.5
Žmogaus serumas 3	34243	527	1.5	1148	3.4
Žmogaus serumas 4	78677	1213	1.5	3054	3.9

MODULAR ANALYTICS E170, <b>cobas e 601</b> ir <b>cobas e 602</b> analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
PreciControl MM1	100	3.94	3.9	5.58	5.6
PreciControl MM2	988	26.3	2.7	35.0	3.5

**Klinikinės jautrumas ir specifiškumas***Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė:*

Šie rezultatai buvo gauti prospektyviniame daugiacentriniame tyrime: Preeklampsijos diagnostika, naudojant Elecsys sFlt-1 tyrimą ir Elecsys PIGF tyrimą (Roche tyrimo Nr. CIM RD000556/X06P006).<sup>5,21</sup>

Šio atvejo-kontrolės tyrimo metu, Elecsys sFlt-1 ir Elecsys PIGF tyrimai buvo tirti lygiagrečiai, naudojant mėginius iš 468 nėščių moterų su normaliomis nėštumo išeitimis (jokio PE/HELLP, jokio intrauterinio augimo sulėtėjimo) ir 234 pacienčių su PE/HELLP. Visi nėštumai buvo vienavasiai. PE buvo apibrėžta kaip naujai atsiradusi hipertenzija (sistolinis kraujo spaudimas  $\geq 140$  mmHg arba diastolinis kraujo spaudimas  $\geq 90$  mmHg) ir proteinurija ( $> 0.3$  g/24 h arba  $\geq 1$  juosteliniame tyrime + jeigu negalėjo būti gautas 24 h valandų šlapimas) po 20 gestacinės savaitės. PE-nėštumas buvo apibrėžtas kaip ankstyva PE, jei klinikiniai PE požymiai atsirado prieš 34 gestacinę savaitę. Ankstyvai ir vėlyvai preeklampsijai yra siūlomos skirtingos ribinės reikšmės.

**Ankstyva gestacinė fazė (20+0 - 33+6 savaitės)**

Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė			
	sFlt-1/PIGF santykis	Jautrumas	Specifiškumas
Paneigimo ribinė reikšmė	33	95.0 %	94.0 %
Patvirtinimo ribinė reikšmė	85	88.0 %	99.5 %

**Vėlyva gestacinė fazė (34+0 savaitė - gimdymas)**

Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė			
	sFlt-1/PIGF santykis	Jautrumas	Specifiškumas
Paneigimo ribinė reikšmė	33	89.6 %	73.1 %
Patvirtinimo ribinė reikšmė	110	58.2 %	95.5 %

*Pagalbinė trumpalaikio preeklampsijos prognozavimo priemonė:*

Šie rezultatai buvo gauti prospektyviniame daugiacentriniame tyrime: PROGNOSIS - daugiacentrinis, prospektyvinis, dvigubai aklas, neintervencinis tyrimas, vertinantis trumpalaikį preeklampsijos/eklampsijos/HELLP prognozavimą nėščių moterų su įtariama preeklampsija tarpe (Roche tyrimas nr. CIM RD000817).

Mėginių ir klinikinių duomenų rinkimas vykdytas 30 tyrimo centrų visame pasaulyje, nuo 2010 gruodžio iki 2014 sausio mėnesio. Į tyrimą buvo įtrauktos 1273 nėščios moterys su klinikinio preeklampsijos įtarimu nuo 24+0 dienų iki 36+6 dienų; pirminioms tyrimo tikslams pasirinkta 1050 subjektų. PROGNOSIS tyrimo metu buvo nustatyta viena ribinė 38 sFlt-1/PIGF santykio reikšmė:

- sFlt-1/PIGF santykis  $< 38$ : paneigia preeklampsiją 1 savaitėi
- sFlt-1/PIGF santykis  $> 38$ : patvirtina preeklampsiją per 4 savaites

Trumpalaikis preeklampsijos prognozavimas – PANEIGIMAS	
sFlt-1/PIGF santykis	$< 38$
NPV <sup>c)</sup> (95 % CI) <sup>d)</sup>	99.1 % (98.2-99.6)
Jautrumas (95 % CI)	85.7 % (72.8-94.1)
Specifiškumas (95 % CI)	79.1 % (76.5-81.6)

c) NPV = neigiama prognostinė vertė

d) CI = pasikliautinis intervalas

Trumpalaikis preeklampsijos prognozavimas – PATVIRTINIMAS	
sFlt-1/PIGF santykis	$> 38$
TPV <sup>e)</sup> (95 % CI)	38.6 % (32.6-45.0)
Jautrumas (95 % CI)	70.3 % (61.9-77.8)
Specifiškumas (95 % CI)	83.1 % (80.5-85.5)

e) TPV = teigiama prognostinė vertė

**Metodų palyginimas**

Palyginus Elecsys sFlt-1 tyrimą (y) su rinkoje esančiu sFlt-1 tyrimu (x), naudojant klinikinį mėginį, gautos tokios koreliacijos (pg/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 112

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^{22} & \quad \text{Tiesinė regresija} \\ y &= 1.11x - 47.3 & y &= 1.05x - 23.7 \\ r &= 0.827 & r &= 0.952 \end{aligned}$$

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 42 iki 1860 pg/mL.

**Nuorodos**

- 1 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20(1):IX-XIV.
- 2 Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag 2011;7:467-474.
- 3 Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
- 4 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785-799.
- 5 Verloren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2010;202(161):e1-11.
- 6 Verloren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. Clin Sci 2012;122(2):43-52.
- 7 Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111:649-658.
- 8 Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. JAMA 2005;293:77-85.
- 9 Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. Hypertens Res 2010;33:892-898.
- 10 Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. Clin Biochem 2010;43(9):768-770.
- 11 Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol 2012;206:58.e1-8.
- 12 Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation 2012;125(7):911-919.
- 13 Moore AG, Young H, Keller JM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(12):2651-2657.
- 14 Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2013;208:287.e1-15.

- 15 Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(2):189-201.
- 16 Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peri-partum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485(7398):333-338.
- 17 Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124(8):940-950.
- 18 Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(5):837-845.
- 19 Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11),pii:a006585.
- 20 Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-650.
- 21 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):346-352.
- 22 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.


Laukiama JAV patentų.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

### Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardintų standarte ISO 15223-1.

<b>CONTENT</b>	Rinkinio turinys
<b>SYSTEM</b>	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
<b>REAGENT</b>	Reagentas
<b>CALIBRATOR</b>	Kalibratorius
	Tūris po atskiedimo arba maišymo
<b>GTIN</b>	Visuotinis prekybos identifikacijos numeris (angl. Global Trade Item Number)

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta paraštėje.

© 2014, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

