



Ministero della Salute



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Horizon Scanning report No. 25

**“Test (sFlt-1/ PIGF ratio) per la diagnosi
della pre-eclampsia (PE)”**

Novembre 2019

Metodi

Agenas è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e lo sviluppo dei servizi sanitari Nazionali. Nel campo delle tecnologie innovative ed emergenti, l'Agenzia fornisce tra i suoi servizi un sistema di allerta precoce Early Awareness and Alert (EAA) e di Horizon Scanning (HS). L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it.

Il presente documento deve essere citato come:

Gillespie F, Chiarolla E, Orzella L, Valensise H, Rusticali B. "Test (sFlt-1/ PIGF ratio) per la diagnosi della pre-eclampsia (PE)". Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Novembre 2019

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:
Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Ufficio HTA: Innovazione e sviluppo a supporto delle Regioni
Via Piemonte, 60 – 00187 Roma

e-mail: hta@agenas.it

Riproduzioni totali o parziali del presente lavoro non sono ammesse. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Per informazioni si prega di contattare:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Ufficio HTA: innovazione e sviluppo a Supporto delle Regioni
Via Piemonte 60 - 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono da considerarsi attuali ma potrebbero essere soggette a modifiche qualora venga commissionato un aggiornamento del presente documento.

Autori

Gillespie Francesca (Agenas)
Chiarolla Emilio (Agenas)
Orzella Letizia (Agenas)
Herbert Valensise (Responsabile UOS Patologia Ostetrica e Ginecologica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma)
Bruno Rusticali (Esperto clinico)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Revisore interno: Angela Liotta (Agenas)

Documentalista: Patrizia Brigoni (Agenas)

Revisore esterno: Bruno Rusticali

Industria: Roche Diagnostics SpA, Thermo Fisher/DASIT Spa

Supporto amministrativo ed editing: Antonella Cavallo and Mario Del Giacco
Tom Jefferson, autore e coordinatore scientifico fino al 30 novembre 2019

Nome della tecnologia / procedura: **Test (rapporto sFlt-1/ PIGF) per la diagnosi della pre-eclampsia**

Popolazione target

Il test diagnostico / prognostico è rivolto a donne di età ≥ 18 anni, fra la 20^a e la 34^a settimana gestazionale / o a rischio di pre-eclampsia (PE).

Descrizione della procedura e della tecnologia

Ad oggi la misurazione della pressione arteriosa e della proteinuria sono considerate criteri base per la diagnosi pre-eclampsia. In particolare, la presenza di pressione sanguigna $\geq 140/90$ mmHg (due misurazioni con un intervallo di almeno 6 ore) e proteinuria $\geq 0,3$ g / 24 ore (che corrisponde a ≥ 30 mg / dl o $\geq 1+$ rispetto all'astina di livello) dopo 20 settimane di gravidanza, in donne precedentemente normotese e non proteuriche [AIPE, 2007]. La diagnosi di pre-eclampsia lieve si rileva con:

- valori di pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg e / o diastolica 90-109 mmHg;
- proteinuria 0,3-5 g / 24 ore;
- normalità dei test ematochimici (conta piastrinica, funzionalità renale ed enzimi epatici);
- assenza di mal di testa persistente, dolore epigastrico o ipocondrio destro, alterazioni neurologiche (iperreflessia, segni collaterali, parestesia, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità transitoria singola o bilaterale), oliguria, edema polmonare o segni di sovraccarico polmonare;
- assenza di ritardo della crescita fetale (FGR).

La diagnosi differenziale deve escludere l'ipertensione cronica di origine nefropatica; questa esclusione, che si basa sull'anamnesi, è talvolta possibile solo dopo 12 settimane dalla nascita. Quanto prima si verifica l'insorgenza della malattia tanto più frequente è possibile il passaggio da forme più lievi a quelle più severe. Un fattore eziologico è rappresentato dall'insufficienza della circolazione utero-placentare dovuta all'alterata invasione trofoblastica e all'insufficiente trasformazione del cerchio utero-placentare in un cerchio a bassa resistenza. Con l'uso del color Doppler è possibile mostrare una correlazione positiva tra resistenza al flusso nelle arterie uterine nel secondo trimestre di gravidanza e ipertensione gestazionale con particolare riferimento alla pre-eclampsia: un aumento della resistenza al flusso nelle arterie uterine, infatti, aumenta di circa 6 volte il rischio di sviluppare pre-eclampsia, soprattutto nella popolazione ad alto rischio [AIPE, 2007].

Lo standard di riferimento per lo screening Doppler-velocimetrico delle arterie uterine è a 24 settimane di gestazione, quando il processo di formazione della placenta è considerato concluso. Recentemente, fattori angiogenetici (in particolare sFlt-1 e / o PIGF) sono stati individuati come buoni bio-marcatori nella previsione della pre-eclampsia nel breve termine. Il rapporto sFlt-1 / PIGF è correlato a una soglia: se il rapporto è inferiore o uguale al cut-off (38) il valore predittivo nell'intervallo di tempo di 7 giorni risulta negativo; viceversa, valori superiori al cut-off identificano un valore predittivo positivo per lo sviluppo di pre-eclampsia entro 4 settimane [Phipps, 2016].

Importanza clinica e impatto della malattia

La pre-eclampsia è definita come la presenza, di nuova insorgenza, di ipertensione e proteinuria o altri danni agli organi terminali dopo 20 settimane di gestazione [Task Force on Hypertension, 2013]. Il 10% delle donne presenta pressione alta durante la gestazione e la PE complica dal 2 all'8% delle gravidanze [Duley, 2009]. I tassi di incidenza per la sola PE - negli Stati Uniti, in Canada e in Europa occidentale, vanno dal 2 al 5% [Villar, 2003, Ronsmans, 2006]. Nei paesi in via di sviluppo, sono più comuni le forme gravi di PE ed eclampsia (da un minimo del 4% a un massimo del 18%, in alcune parti dell'Africa) [Villar, 2003]. Le stime complessive sono del 4,6% (intervallo di incertezza 95% 2,7-8,2) e 1,4% (intervallo di incertezza 95% 1,0-2,0) di tutte le consegne rispettivamente per PE ed eclampsia, con un'ampia variabilità geografica [Abalos, 2013]. Circa 800 donne muoiono ogni giorno in tutto il mondo per complicanze legate alla gravidanza o al parto [OMS, 2012]. Il 99% si verifica nei paesi in via di sviluppo [<https://www.preeclampsia.org>]. Complessivamente, dal 10% al 15% delle morti materne dirette sono associate a PE ed eclampsia e la mortalità perinatale è alta dopo PE, ed è ancora maggiore dopo eclampsia [Duley, 2009]. Questa patologia comporta un grande carico di morbilità e mortalità materna e fetale, con contributi sostanziali alla prematurità del feto e malattie cardiovascolari a lungo termine nella madre [Kuklina, 2009]. La PE può causare problemi al fegato, ai reni, al cervello e alla coagulazione. I rischi per il bambino includono scarsa crescita e rischio di prematurità e, sebbene i risultati siano spesso buoni, la PE può essere devastante e potenzialmente letale [Duley, 2009]. La misurazione continua della pressione arteriosa e della proteinuria sono i criteri cardine nello screening per la pre-eclampsia e fanno parte delle cure prenatali di routine in tutto il mondo.

Se la pre-eclampsia non viene diagnosticata e attentamente monitorata, può portare a complicanze potenzialmente letali tra cui eclampsia, sindrome di HELLP (emolisi, enzimi epatici elevati e piastrine basse), coagulazione intravascolare disseminata, ictus o disfunzione d'organo [NICE, 2016]. Le donne che hanno ipertensione o pre-eclampsia durante la gravidanza possono presentare un rischio più elevato di distacco di placenta e possono essere maggiormente esposte a rischio di malattie cardiovascolari in età avanzata [NICE, 2016].

In tema di diagnosi della PE, vi è anche la misurazione di fattori angiogenici implicati nella fisiopatologia della pre-eclampsia, che potrebbe avere il potenziale di identificare le donne prima del decorso della malattia [Duhig, 2018]. Il fattore di crescita placentare (PIGF) è una proteina coinvolta nell'angiogenesi placentare (lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni). Nella pre-eclampsia, i livelli di PIGF possono essere anormalmente bassi. Durante la gravidanza normale, i livelli di PIGF aumentano e raggiungono il picco a 26-30 settimane, quindi quando i livelli di PIGF non aumentano durante la gravidanza sono possibili disfunzioni della placenta [Nizza 2016]. La tirosin-chinasi fms-simile solubile (sFlt-1) è una proteina che si pensa disabiliti altre proteine associate alla formazione di vasi sanguigni, come il PIGF; nelle donne che sviluppano pre-eclampsia, i livelli di sFlt-1 sono più alti di quelli osservati in una gravidanza normale [NICE, 2016]. Il rapporto sFlt-1 / PIGF, è utilizzato per escludere (per 1 settimana) o escludere (entro 4 settimane) l'insorgenza della sindrome PE / eclampsia / HELLP e potrebbe avere il potenziale di ridurre la frequenza degli eventi avversi in gravidanza sia per la madre che per il feto, riducendo nel contempo i costi sanitari associati a ricoveri non necessari di soggetti con sospetta PE [Hund, 2014] .

Prodotti, produttori, distributori e certificazioni

Il test sFlt-1 è utilizzato in combinazione con test PIGF al fine di determinare il valore del rapporto sFlt-1/PIGF.

Sono stati identificati due produttori: Roche Diagnostics SpA e Thermo Fisher Scientific/DASIT SpA.

Roche diagnostics

I biomarcatori di Roche sono gli immunodosaggi Elecsys® Preeclampsia (sFlt-1 & PIGF); entrambi hanno ricevuto la marcatura CE IVD nel 2014. I test sono classificati secondo la *Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND) nella classe "W0102050299 ORMONI PER L'ACCERTAMENTO DELLA GRAVIDANZA – ALTRI"*.

Secondo Roche, Elecsys® Preeclampsia (sFlt-1 & PIGF) costituisce un supporto per predire la pre-eclampsia nel breve termine (inclusione ed esclusione) nelle donne in gestazione, nelle donne con sospetta pre-eclampsia insieme ad altre informazioni cliniche e diagnostiche. I test Elecsys® sono eseguiti con l'analizzatore di diagnostica immunologica Cobas e 801. Sono suggeriti diversi valori di cut-off per l'insorgenza precoce e tardiva di pre-eclampsia.

Fase precoce (settimana 20+0- settimana 33 +6)

Supporto per la diagnosi di pre-eclampsia			
	sFlt-1/PIGF ratio	Sensitività	Specificità
Rule-out cut-off	33	95.0%	94.0%
Rule-in cut-off	85	88.0%	99.5%

Fase tardiva (settimana 34+0-parto)

Supporto per la diagnosi di pre-eclampsia			
	sFlt-1/PIGF ratio	Sensitività	Specificità
Rule-out cut-off	33	89.6%	73.1%
Rule-in cut off	110	58.2%	95.5%

Fonte: Elecsys® Preeclampsia (sFlt-1 & PIGF) IFU

Thermo Fisher Scientific - DASIT

I biomarcatori di Dasit sono BRAHMS sFlt-1 Kryptor™ and BRAHMS PIGF plus Kryptor™ PE, hanno ricevuto il marchio CE IVD nel 2014. Il test BRAHMS PIGF plus KRYPTOR è registrato in BD/RDM con il numero 1219367 ed il BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR con il numero 1220246; entrambi sono classificati secondo la CND come "W0102050299 ORMONI PER L'ACCERTAMENTO DELLA GRAVIDANZA – ALTRI".

Il rapporto BRAHMS sFlt-1 Kryptor™ / BRAHMS PIGF plus Kryptor™ PE viene eseguito combinando i risultati dei due test a sandwich automatizzati di immunofluorescenza. I test sono indicati per la determinazione quantitativa di sFlt-1 e PIGF nel campione di siero e sono compatibili con l'analizzatore BRAHMS Kryptor compact plus. Secondo il produttore:

- Il test BRAHMS PIGF plus KRYPTOR™ è destinato, congiuntamente a BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR™ include le ulteriori informazioni cliniche e diagnostiche, come supporto per la diagnosi di pre-eclampsia e/o per la prognosi di pre-eclampsia nel breve termine nelle gestanti sospette;
- Il test BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR™ è destinato, congiuntamente a BRAHMS PIGF plus KRYPTOR™ include le ulteriori informazioni cliniche e diagnostiche, come supporto per la diagnosi di pre-eclampsia e/o per la prognosi di pre-eclampsia nel breve termine nelle gestanti sospette;

I test vengono eseguiti simultaneamente, e l'analizzatore riporta sia le concentrazioni che il rapporto sFlt-1/PIGF. I range di riferimento, per ognuno dei test, e del valore del loro rapporto sFlt-1/PIGF è fornito nelle istruzioni del produttore, con la raccomandazione che ogni singolo

laboratorio debba validarli o definirli prima dell'uso [NICE, 2016]. In mancanza di tale convalida, i risultati possono considerarsi inutili (nella migliore delle ipotesi) o addirittura fuorvianti (nella peggiore).

Nome del prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE IVD	BD/RDM	FDA
Elecsys® Pre-eclampsia (sFlt-1 & PIGF) [Roche Diagnostics SpA]	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>
BRAHMS sFlt-1 Kryptor TM and BRAHMS PIGF plus Kryptor TM PE [Thermo Fisher Scientific/DASIT SpA]	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*** Roche Diagnostics SpA ha dichiarato che Elecsys® Pre-eclampsia (sFlt-1 & PIGF) non è registrato in BD/RDM del Ministero della Salute** secondo le disposizioni del Decreto Legge del Ministero della Salute del 23 dicembre 2013 (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 05/06/2014). La pre-eclampsia (rapporto sFlt-1/PIGF) fa riferimento all'articolo 10, comma 6 del decreto legislativo 332/2000 per il quale produttori e assegnatari con sede fuori dall'Italia forniscono la registrazione solo per i dispositivi dell'allegato II del suddetto decreto legislativo e per test

Setting

L'ambito assistenziale in cui viene utilizzato il test è quello ospedaliero.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input checked="" type="checkbox"/> Ospedale	<input type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto soccorso	<input type="checkbox"/> Altro	

Roll out in Italy

In base a quanto dichiarato dal produttore DASIT, in Italia nel 2018 sono stati condotti 1050 test con Kryptor™ mentre all'estero sono stati condotti circa 85.000 tests. Sulla base di quanto dichiarato da Roche Diagnostic SpA, Elecsys® è utilizzato in 13 ospedali pubblici e in due strutture private.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
<input checked="" type="checkbox"/> In commercio da più di 12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

Lo standard di riferimento per la definizione della diagnosi di pre-eclampsia è la misurazione della pressione arteriosa e il livello di proteine nelle urine.

Efficacia e sicurezza

Sono state consultate le principali banche dati (MEDLINE (consultata in data 12 giugno 2019), Embase, Cochrane Library and PROSPERO) con riferimento a studi, pubblicati in lingua inglese o italiana nel periodo 2012-2019 con indicazione dei dati di efficacia e sicurezza del test immunologico Elecsy® sFlt-1/PIGF, in donne con età superiore ai 18 anni, fra la 20 e la 34 settimana di gestazione o a rischio di PE. La ricerca ha evidenziato un totale di 126 studi, selezionati per titolo e abstract. Sette studi relativi a revisioni sistematiche della letteratura (systematic reviews SR/HTA) sono stati considerati eleggibili per una analisi del testo e di questi, tre rispettano i criteri di inclusione (PICOD - Figure 1). La qualità metodologica degli studi inclusi rispetta inoltre tutti i criteri AMSTAR [Shea, 2007]. L'esclusione di alcuni lavori è legata al disegno dello studio (revisioni non sistematiche), all'età gestazionale o al tipo di pubblicazione (abstract per convegni) [Maesa, 2019; Yusuf, 2018; Di Martino, 2016; Schrey-Petersen, 2017]. La descrizione degli studi inclusi è riportata in Tabella 1 mentre i risultati della ricerca nei data base www.clinicaltrial.gov e www.isrctn.com sono descritti in Tabella 2.

Figura 1: Criteri di inclusione PICOD

Popolazione	Donne con età ≥ 18 anni, fra la 20 e 34 settimana di gestazione che presentano o sono a rischio PE.
Intervento	Utilizzo del test Elecsys® sFlt-1/PIGF in associazione alla valutazione clinica standard e successivo follow-up clinico per la diagnosi di PE.
Comparatore	Gold-standard per la diagnosi della PE: misurazione della pressione arteriosa e determinazione del livello di proteine nelle urine.
Esiti	<i>Efficacia e Sicurezza:</i> Efficacia clinica e accuratezza diagnostica, morbilità della madre e del feto, mortalità della madre e del feto, pazienti ricoverati per più di 24 ore per pre-eclampsia / eclampsia / sindrome HELLP (entro una settimana ed entro 4 settimane in donne con sospetta PE), parto (età gestazionale, nati prematuri), modalità del parto. Aspetti economici: Costo dell'intervento, benefici sanitari per i pazienti, aspetti organizzativi.
Disegno di studio	Report HTA, revisioni sistematiche, Trials clinici controllati e randomizzati. In assenza di report HTA/ revisioni sistematiche/ studi comparativi e sono stati considerati altri tipi di studio.

Revisioni sistematiche e report di HTA

La meta-analisi del 2018 di Agrawal e colleghi [2018] ha l'obiettivo di esplorare l'accuratezza predittiva del rapporto sFlt-1 / PIGF per la diagnosi di PE. Sono stati inclusi 15 studi (534 casi e 19 587 controlli). Nel predire la PE il rapporto sFlt-1 / PIGF ha mostrato nei pazienti con alto e basso rischio una sensibilità aggregata dell'80% (IC 95%, 0,68-0,88), specificità del 92% (IC 95%, 0,87-0,96), rapporto di verosimiglianza positivo di 10,5 (IC 95% , 6,2-18,0) e un rapporto di verosimiglianza negativo di 0,22 (IC 95%, 0,13-0,35). Non è stato possibile condurre un'analisi della malattia a esordio precoce e tardivo poiché non specificata nella maggior parte degli studi. È stato utilizzato un modello a effetti casuali per l'elevata eterogeneità degli studi ($I^2 = 99$; IC al 95%, 98-99). Il rapporto sFlt-1 / PIGF, in tutte le gravidanze, ha mostrato un'elevata sensibilità e specificità nella previsione della PE, specialmente in pazienti ad alto rischio, e un alto valore predittivo negativo nell'escludere la malattia. Il diagramma di Fagan mostra che, se il test è positivo, aumenta al 78% la probabilità di avere la condizione mentre diminuisce al 7%, se il test è negativo. Poiché la sensibilità è il parametro più importante, gli autori concludono che il rapporto sFlt-1 / PIGF può rivelarsi un valido strumento di screening per diagnosticare la PE nonché essere di aiuto nel processo decisionale, nella stratificazione del trattamento e nella migliore allocazione delle risorse. Tuttavia, gli autori riscontrano delle disomogeneità su fattori quali la soglia, l'età gestazionale per lo screening, test singoli o multipli e la popolazione di pazienti ammissibili. Pertanto, prima di formulare raccomandazioni, gli autori sottolineano la necessità di: studi di coorte più ampi con uniformità nei criteri di studio e coinvolgimento di diverse popolazioni di pazienti; ulteriori studi randomizzati e controllati per studiare le prestazioni dell'uso in tempo reale del test e il suo impatto sull'allocazione delle risorse e sul potenziale miglioramento degli esiti materni e fetali; una meta-analisi per calcolare la precisione relativa del test diagnostico tra i vari marker angiogenici (non solo sFlt-1 / PIGF).

L'obiettivo del rapporto Frampton [GK HTA 2016] è valutare l'accuratezza diagnostica e il rapporto costo-efficacia dei test basati su PIGF per pazienti con sospetta PE nelle settimane 20-37 di gravidanza. Tre studi sono stati inclusi nella revisione sistematica (uno sul test Triage® PIGF di Alere per prevedere la PE e due sul test Elecsys® sFlt-1/PIGF di Roche Diagnostics). L'eterogeneità degli studi non ha permesso la realizzazione di una meta analisi sull'accuratezza del test o sui risultati di analisi dei costi. I risultati della precisione del test differivano fra loro in termini di cut-off considerati, periodi di gestazione e periodi di tempo successivi al test a cui si applicavano i risultati. Gli autori riportano che il test PIGF di Triage® aveva un'alta sensibilità prognostica (96% nello studio PELICAN) per predire la PE con parto entro 14 giorni dal test e che il rapporto Elecsys® sFlt-1/PIGF aveva una buona sensibilità diagnostica (85,7%) per l'esclusione di PE entro 1 settimana dal test e una buona specificità (83,1%) per l'esclusione di

PE entro 4 settimane, ma con un alto tasso di falsi positivi (PPV 38,6%). Gli studi sull'accuratezza del test sono risultati ad alto rischio di *bias* della revisione clinica. Gli autori concludono che il test Triage PIGF o Elecsys® sFlt-1 rispetto al rapporto PIGF sarebbe di beneficio clinico e di risparmio sui costi se effettuato in aggiunta alla pratica clinica standard per le donne con sospetta PE nel periodo di gestazione 20 - 37 settimane. Informazioni aggiuntive sono necessarie per valutare l'accuratezza e il rapporto costo-efficacia di DELFIA Xpress PIGF e BRAHMS KRYPTOR™ sFlt-1 rispetto al rapporto PIGF. Infine si suggeriscono ulteriori ricerche per quanto concerne: l'interpretazione del test, confronti dei test (definizione PE coerente, stessi endpoint diagnostici e prognostici e stesso gruppo di età gestazionale), accuratezza di test basati su PIGF se usati in sostituzione di proteinuria, esiti fetali, neonatali e materni a lungo termine (in donne con ipertensione gestazionale, nella popolazione generale di donne in gravidanza che partoriscono pretermine e in sottogruppi ad alto rischio di donne con PE precedente, gravidanze multiple, diabete mellito (preesistente o gestazionale) o condizioni renali o autoimmuni).

L'obiettivo della meta-analisi di Liu [2015] si è concentrato sull'accuratezza del rapporto sFlt-1/PIGF per predire la PE. Sono stati inclusi venti studi con 28 gruppi di donne di diverse età gestazionali. I dati aggregati, utilizzando un modello di effetti casuali bivariati, hanno mostrato che il rapporto ha una sensibilità di 0,78 (IC 95% 0,67-0,86) e una specificità di 0,84 (IC 95% 0,77-0,89) con AUC di SROC di 0,88 (IC al 95% 0,85-0,91) e DOR di 19 (IC al 95% 8-42), sottolineando che l'utilizzo del rapporto sFlt-1 / PIGF può produrre il 22% di falsi negativi e il 16% falsi positivi. I risultati indicano che il rapporto presenta una precisione moderata per la diagnosi di PE, ma insufficiente per l'applicazione clinica di routine. Tuttavia, il rapporto sFlt-1 / PIGF ratio è ancora più preciso dei singoli bio marcatori. Nelle analisi dei sottogruppi, il valore diagnostico di sFlt-1 / PIGF per la pre-eclampsia ad esordio precoce è più alto con un rapporto di probabilità diagnostico (DOR) aggregato di 241 e un rapporto AUC di 0,98 (PIGF) nel prevedere la PE. L'eterogeneità è stata valutata in base ai valori I^2 per sensibilità e specificità ed è rispettivamente del 94,10% (IC 95% 92,67-95,52, $P \leq 0,001$) e 99,70% (IC 95% 99,67-99,72, $P \leq 0,001$). Il diagramma di Fagan mostra che il rapporto sFlt-1 / PIGF potrebbe essere informativo da un punto di vista clinico, perché se positivo, aumenta la probabilità di PE dal 50 all'83% , se negativo, riduce la stessa al 21%. La meta analisi non è esente da limitazioni: si riportano bias di pubblicazione, dati aggregati per diverse età gestazionali, dati non completi che non permettono di analizzare il divario temporale tra il prelievo di sangue e l'insorgenza di PE, significativa eterogeneità (nella popolazione, nei valori di cut-off e negli esiti) e considerazione del solo test sFlt-1 / PIGF come diagnosi di PE piuttosto che in combinazione con altri bio marcatori. Ulteriori ricerche suggerite sono relative ad indagini su accuratezza dell'uso combinato di diversi bio marcatori, valori di cut-off, intervallo di tempo tra controllo dei bio marcatori e insorgenza di PE e utilità clinica.

Studi di coorte

Gli studi di coorte illustrati di seguito riportano nella dichiarazione del conflitto di interessi, la sponsorizzazione delle ditte produttrici. Tali studi non sono stati valutati per la qualità metodologica e, pur aggiungendo ulteriori approfondimenti, non alterano le nostre conclusioni. Uno studio su KRYPTOR™ ha valutato il rischio di esiti avversi entro 2 settimane dalla presentazione in donne con sospetta PE [Salahudin, 2016] e conclude che, se il test è utilizzato congiuntamente allo standard clinico nelle donne con sospetta PE e prima di 34 settimane di gestazione, può portare a buoni valori predittivi degli esiti avversi materni e perinatali. Un altro studio [Klein, 2016] valuta quanto il rapporto sFlt-1 / PIGF possa influenzare il processo decisionale nella pratica clinica di routine (studio multicentrico, prospettico, aperto) concludendo che l'uso del test modifica la decisione clinica in termini di ricovero appropriato in modo considerevole e dichiarando che ulteriori ricerche dovrebbero essere eseguite per confermarne l'utilità clinica.

Trials clinici

La ricerca sulla banca dati clinicaltrials.gov (ultimo accesso il 12 giugno 2019) ha identificato 6 studi clinici (3 RCT e 2 studi osservazionali) inerenti la valutazione del rapporto sFlt-1/PIGF per

la diagnosi di PE (Tabella 2). I tre RCT sono: la "Guida clinica e ostetrica per la valutazione della pre-eclampsia (sFlt-1/PIGF)" (PRECOG), lo "Studio randomizzato controllato, in aperto, per valutare se l'incorporazione del rapporto sFlt1/PIGF nella diagnosi e nella classificazione della PE migliora gli esiti durante la maternità e nel periodo perinatale nelle donne con il sospetto di malattia" (Studio EuroPE) ed infine lo studio "PREPARE, Riduzione della prematurità attraverso la cura della Pre-eclampsia". I due studi osservazionali sono: "Rapporto tra bio-marcatori associati all'angiogenesi (sFlt-1 / PIGF) nella previsione degli esiti coniugali e fetali" (RAPPORTI) e "Valutazione del rischio di pre-eclampsia: la valutazione dei cut-offs per migliorare la stratificazione" (PRAECIS). Questi due studi osservazionali saranno completati entro il 2019/2021. Tutti i trials considerano la mortalità della madre/feto/neonatale come misura di outcome primario o secondario e in tutti gli studi sono incluse donne con sospetta PE, con età gestazionale diversa ed in parte sovrapposta. Gli studi PRECOG (randomizzato, con assegnazione in parallelo, aperto, con una stima di 200 donne da arruolare), PREPARE (randomizzato, assegnazione sequenziale, aperto, con una stima 800 pazienti stimati da arruolare) e PRAECIS (Studio di coorte prospettico, con 1000 pazienti da arruolare) si concentrano sull'uso prognostico del rapporto sFlt-1/PIGF in donne con sospetta PE, mentre gli studi EuroPE (randomizzato, assegnazione in bracci paralleli, aperto, con una stima di 2536 pazienti da arruolare) e REPORT (Studio di coorte prospettico, con una stimata di 250 pazienti da arruolare) sono focalizzati sull'uso diagnostico del rapporto sFlt-1/PIGF. Per nessuno dei lavori sopra menzionati sono stati pubblicati risultati.

Uno studio prospettico randomizzato concluso (INSPIRE) e identificato su isrctn.com è stato incluso nella presentazione della relativa pubblicazione da parte del produttore (Tabella 2). Lo studio è stato di tipo interventistico, prospettico e randomizzato ed ha valutato la predizione a breve termine di pre-eclampsia / eclampsia in donne in gravidanza con sospetta PE studiando 370 donne in gravidanza da 24 settimane. L'outcome primario era il tasso di ricovero ospedaliero entro 24 ore dal test, entro 7 giorni o al parto. Gli endpoint secondari erano lo sviluppo di pre-eclampsia e altri esiti avversi materno-fetali. I risultati pubblicati [Cedeira, 2019] mostrano un numero di ammissioni non "significativamente" diverso tra i gruppi. L'uso del test ha prodotto una sensibilità del 100% (IC al 95%, 85,8-100) e un valore predittivo negativo del 100% (IC 95%, 97,1-100) rispetto a una sensibilità dell'83,3% (IC 95%, 58,6-96,4) e un valore predittivo negativo del 97,8% (IC 95%, 93,7-99,5) con la sola pratica clinica. L'uso del rapporto sFlt-1 / PIGF ha migliorato significativamente la precisione clinica senza modificare la frequenza di ammissione.

Potenziali benefici per i pazienti

L'introduzione del rapporto sFlt-1/ PIGF nella pratica clinica potrebbe avere un impatto nella diagnosi/predittività della PE e sulla gestione delle donne con sospetta PE tra la 20 e la 34 settimana di gestazione.

<input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità ed aumento della sopravvivenza	<input type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: possibile impatto nella diagnosi/predittività della PE tra la 20 e 34 settimana di gestazione	<input type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia / procedura

I produttori sono stati contattati tramite un questionario 'ad hoc' spedito via mail (Maggio-Giugno 2019). Il prezzo di listino - dichiarato dal produttore - per un singolo test immunologico Elecsys® sFlt-1 / PIGF è di € 70,00.

La ricerca bibliografica in tema di valutazioni economiche è stata condotta interrogando database (Pubmed, Embase e Cochrane Library) nel periodo maggio-giugno 2019. La ricerca ha prodotto nove studi.

Due articoli [Schlembach, 2019; Zakiyah, 2015] sono revisioni di valutazioni economiche disponibili. Nel dettaglio, lo studio di Schlembach ha mostrato una riduzione dei costi derivante dall'uso del test in aggiunta alle cure standard. Gli studi esaminati mostrano risultati simili anche se sussistono molte differenze metodologiche. Ogni studio ha preso in considerazione i costi, ma non tutti hanno incluso gli stessi parametri o hanno formulato le stesse ipotesi. Lo studio di Zakiyah riporta che il test ha il potenziale per essere considerato conveniente anche se rimangono molte incertezze. Le prove dell'accuratezza dei test, da sole, in combinazione tra loro o in combinazione con il giudizio clinico, non sono abbastanza forti da fornire conclusioni robuste. I documenti rimanenti [Schnettler, 2013; Schlembach, 2018; Vatish, 2016; Frusca, 2017; Figueira, 2018; Caillon, 2018; Hadker, 2010] mirano a determinare, attraverso una budget impact analysis (BIA), l'impatto economico dovuto all'introduzione del test in termini di:

a) una previsione più accurata dello sviluppo pre-eclampsia (settimane gestazionali 24 + 0 e 36 + 6) e la conseguente ottimizzazione della gestione del paziente; (b) la riduzione dei costi di ricovero e di assistenza sanitaria non necessari. Le BIA si basano su modelli ad albero decisionale che simulano la progressione della patologia attraverso un percorso terapeutico determinato dal rischio valutato di sviluppare pre-eclampsia e dalla conseguente decisione di ricoverare le pazienti o di gestire la gravidanza in regime ambulatoriale. I costi di gestione vengono confrontati in due scenari: uno scenario di "test" (procedure diagnostiche attuali più il rapporto sFlt-1 / PIGF) e uno scenario di "no-test" (solo procedure diagnostiche attuali) in una popolazione di donne in gravidanza che presentano un sospetto clinico di pre-eclampsia, ma in assenza di una diagnosi definitiva. Gli input clinici sono stati derivati dallo studio PROGNOSIS e dalla revisione della letteratura.

L'articolo di Schnettler et al. (2013) mostra come il rapporto sia in grado di ridurre la percentuale di falsi positivi (dal 42,3% al 4,0%) e di aumentare la percentuale correttamente etichettata come negativi al test (dal 23,5% al 61,7%). Ciò potrebbe potenzialmente ridurre i costi medi per paziente di \$1.215. Questi risultati mostrano che l'uso clinico del rapporto sFlt-1 / PIGF migliora la stratificazione del rischio tra le donne con possibile PE e ha il potenziale per ridurre i costi e l'uso delle risorse. Schlembach et al (2018) hanno scoperto che l'introduzione del test del rapporto sFlt-1 / PIGF con un valore di cut-off di 38 potrebbe ridurre la percentuale di donne ricoverate in ospedale in Germania, dal 44,6 al 24,0%, con un risparmio atteso di €361 per paziente. Nello studio britannico (Vatish et al, 2016) la principale misura di esito è il costo per paziente per episodio di cura, dal primo sospetto di pre-eclampsia alla nascita. L'introduzione del test sFlt-1 / PIGF nella pratica clinica si traduce in un risparmio sui costi di £344 per paziente rispetto a uno scenario senza test. I risparmi sono stati generati principalmente attraverso un miglioramento della precisione diagnostica e la conseguente riduzione di ricoveri non necessari. Frusca e colleghi, [2017], hanno simulato la progressione di una coorte di donne in gravidanza dalla prima presentazione del sospetto clinico di PE nel secondo e terzo trimestre, fino al parto, mostrando che i costi sanitari associati alla gestione di una donna con sospetta PE sono pari a €2.384 (pratica standard) contro €1.714 (test del rapporto sFlt-1 / PIGF). Figueira et al (2018) hanno studiato una coorte di 1.000 donne in gravidanza tra le 24 settimane e 36 + 6 settimane di gestazione. La principale misura di esito del modello è il costo per paziente per episodio di cura (dal primo sospetto di pre-eclampsia alla nascita). L'introduzione del test ha comportato un risparmio sui costi, principalmente attraverso un miglioramento della precisione diagnostica e una riduzione del ricovero non necessario. Caillon e colleghi (2018) si sono rivolti principalmente alla validazione del cut-off il cui obiettivo era valutare se un rapporto inferiore a 38 potesse prevedere l'assenza di PE entro una settimana. Tra i 67 pazienti inclusi, 53 avevano un rapporto sFlt-1 / PIGF inferiore a 38; nessuno ha sviluppato una PE successiva (valore predittivo negativo del 100%). Otto pazienti hanno sviluppato PE. Il valore predittivo positivo era del 21% a una settimana e del 18% a quattro settimane. Infine, Hadker e colleghi (2010) hanno valutato l'impatto finanziario del test, il cui esito clinico primario era il numero di falsi positivi e falsi negativi. Rispetto alla pratica standard, il nuovo test ha ridotto i risultati di falsi negativi del 67% e quelli di falsi positivi del 71%. I costi totali per paziente erano £1.781 con il nuovo test e £2.726 con pratica standard. Il nuovo test genera pertanto risparmi sui costi in tutti gli scenari esaminati nelle analisi di sensibilità.

Tutti gli studi considerati si sono concentrati sui potenziali risparmi ma non hanno valutato formalmente gli esiti sulla salute della madre o del bambino. Tutti gli studi sono stati sponsorizzati da Roche a parte il documento di Caillon (2018).

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Riduzione dei costi grazie ad una riduzione di ricoveri non necessari	<input type="checkbox"/> Non identificati

Impatto potenziale strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

I test possono essere eseguiti solo con gli analizzatori del produttore.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Utilizzabile solo con gli analizzatori del produttore	<input type="checkbox"/> Non identificato

Impatto organizzativo

E' richiesto un breve training. Il test può essere considerato in "aggiunta" alla valutazione clinica standard.

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro	<input type="checkbox"/> Non identificato

Conclusioni

I dati di validità clinica disponibili sono limitati a studi non randomizzati e un solo RCT mostra una sensibilità moderatamente alta e una specificità dell'uso prognostico / diagnostico del rapporto sFlt-1/PIGF nella previsione della PE in tutte le gravidanze, specialmente quelle ad alto rischio e ad esordio precoce. Il rapporto sFlt-1/PIGF potrebbe rivelarsi un prezioso strumento di screening per la scelta del trattamento della PE, sebbene l'utilità clinica e i potenziali risparmi, debbano essere confermati da ulteriori studi randomizzati e controllati che includano anche esiti a lungo termine materni, fetali e neonatali.

Prospettive future

Gli studi RCT in corso dovrebbero fornire risultati sugli esiti materni, fetali e neonatali entro la fine del 2021. Sono necessarie ulteriori ricerche a) sull'utilità clinica prognostica / diagnostica del rapporto immunologico sFlt-1/PIGF in relazione agli outcome di morbilità e mortalità a breve/lungo termine materno, fetale e neonatale; b) sulla precisione del test diagnostico relativo ai vari marker angiogenici (non solo rapporto sFlt-1/PIGF) (con una definizione condivisa di PE, endpoint diagnostici / prognostici, stessa fascia di età gestazionale per ridurre i bias); e c) sull'utilità clinica dell'utilizzo del rapporto sFlt-1 / PIGF in diversi sottogruppi di donne (sottogruppi ad alto rischio di donne con PE precedente, gravidanze multiple o altre condizioni).

Tabella 1: Descrizione dei report HTA /revisioni sistematiche sul rapport sFlt-1/PIGF in donne che presentano o sono a rischio di pre-eclampsia.

Riferimento (paese) [disegno dello studio]	-Obiettivi -Data della ricerca	-Condizioni -Criteri di inclusione/esclusione	Dispositivi	Studi osservazionali inclusi	-Numero di pazienti -Controlli	Esiti	-Conclusioni -Limitazioni	Amstar
Agrawal 2918 (Oxford, UK) [SR, meta-analysis]	-Explore the predictive accuracy of sFlt-1/PIGF ratio in PE -Up to march 2017	- PE -Inclusion criteria: articles using the test for its predictive value in PE, Gestational age ≥ 19 wk, sample size ≥ 20 , Assay type Any -Exclusion criteria: test was used to diagnose rather than predict PE, multiple pregnancies and nonviable pregnancies	-Roche Diagnostics -Thermo Fisher Scientific -R&D Systems	Sovio, 2017 Zeisler, 2016 Dragan, 2016 Andersen, 2016 Moore Simas, 2014 Park, 2014 Stubert, 2014 Doherty, 2014 Gao, 2014 Hanita, 2014 Ohkuchi, 2013 Villa, 2013 Chaiworapongsa, 2011 Diab, 2008 De Vivo, 2008	-534 -19 587	-Pooled sensitivity of sFlt-1/PIGF ratio in predicting PE was 0.80 (95% CI, 0.68–0.88) -Pooled specificity 0.92 (95% CI, 0.87–0.96); -Heterogeneity was substantial ($I^2=99$; 95% CI, 98–99) Fagan plot, the probability of having the condition, if the test is positive, increases to 78% and decreases to 7%, if the test is negative <i>Subgroup analysis</i> -positive likelihood ratio of 10.5 (95% CI, 6.2–18.0), and a negative likelihood ratio of 0.22 (95% CI, 0.13–0.35) in predicting PE in both high- and low-risk patients For early and late onset PE subgroup analysis was not possible.	-Conclusion:sFlt-1/PIGF ratio could prove to be a useful screening test in the assessment of high-risk women. Nevertheless, the sensitivity was also high in the general or low-risk population. -Limitations: different gestational ages using varying cutoffs The cutoff values to rule out or rule in the disease are therefore not clear,	11/11
Frampton 2016 [HTA Systematic review-economic analysis]	-Evaluate the diagnostic accuracy and cost-effectiveness of PIGF-based tests for patients referred to secondary care with suspected PE in weeks 20–37 of pregnancy in addition to standard clinical assessment I and as a replacement for	-PE - Studies were eligible if they included women with suspected PE in weeks 20–37 of pregnancy, and reported accuracy of at least one of the specified tests for identifying PE quantitatively relative to standard clinical practice.	-Triage PIGF test -Elecsys ® sFlt-1 to PIGF ratio test -DELFLIA Xpress PIGF test -BRAHMS Kryptor sFlt-1 to PIGF ratio test	12 articles relative to 4 individual studies: -PELICAN study on Triage PIGF test[Chapell et al. 2013] -PROGNOSIS study [Zeisler et al. 2016] -Alvarez-Fernandez et al.[Alvarez-Fernandez et al. 2014]	PELICAN N=424 Cohort study PROGNOSIS -- development cohort to derive cut-off-value-based prediction	Diagnostic and prognostic test accuracy - Triage PIGF test prognostic sensitivity (96% in the PELICAN study) for predicting PE requiring delivery within 14 days of testing. - Elecsys ® sFlt-1 to PIGF ratio diagnostic sensitivity (85.7%) for rule-out of PE within 1 week of testing and specificity (83.1%) for rule-in of PE	Conclusions: Triage PIGF test or Elecsys ® sFlt-1 to PIGF ratio test would be of clinical benefit and cost savings when added to standard clinica assesment for women with suspected PE between 20 and 37 weeks of gestation.	11/11

	<p>quantitative proteinuria tests for the diagnosis of PE in the second and third trimesters of pregnancy</p> <p>- Searches were updated in July 2015</p>			<p>-PETRA study, unpublished and not included in the report</p>	<p>model n=500</p> <p>-validation cohort to test the model n=550</p> <p>Alvarez-Fernandez n=62</p>	<p>within 4 weeks, but with a high false-positive rate (PPV 38.6%)</p> <p>Meta-analysis of sensitivity and specificity was not feasible because of the heterogeneity of the study.</p> <p>Populations, test cut-off points employed, time periods of gestation covered, and time periods following testing to which the outcomes is applied.</p>	<p>Further information is needed to evaluate DElfa Xpress PIGF and BRAHMS Kryptor sFlt-1 to PIGF ratio test accuracy and cost-effectiveness.</p> <p>Limitations: Test accuracy studies were at high risk of clinical review bias.</p>	
<p>Liu 2015 [SR, meta-analysis]</p>	<p>- Investigate the accuracy of the soluble fmslike tyrosine kinase-1 (sFlt-1)/placental growth factor (PIGF) ratio to predict PE</p> <p>-Searches updated to January 2015</p>	<p>-PE</p> <p>-Inclusion criteria: studies that reported sufficient data to reconstruct the diagnostic 2 X2 table of sFlt-1/PIGF with testing of PIGF and sFlt-1 in serum or plasma in pregnant women, all PE patients were diagnosed using the gold standard assessments (hypertension and proteinuria).</p> <p>-Exclusion criteria: Reviews and case reports, Publications not related to the diagnostic value, studies without valid data or with improper data</p>	<p>Not Available</p>	<p>20 studies were included in the meta-analysis (prospective cohorts, Case-control and Nested case-control).</p> <p>Kim, 2007 Stepan, 2007 Diab, 2008 Sibai, 2008 De Vivo, 2008 Kusanovic, 2009 Molvarec, 2010 Ohkuchi, 2010 Sundeji, 2010 Velohren, 2010 Chen, 2012 McElrath, 2012 Lehnen, 2013 Odibo, 2013 Villa, 2013 Hanita, 2014 Park, 2014 Doherty, 2014 Moore Simas, 2014 Stubert, 2014</p>	<p>-838 PE patients</p> <p>-6138 controls</p>	<p>Bivariate random effects model showed sFlt-1/PIGF sensitivity of 0.78 (95 % CI 0.67–0.86) and specificity of 0.84 (95 % CI 0.77–0.89) with AUC of SROC of 0.88 (95 % CI 0.85–0.91) and DOR of 19 (95 % CI 8–42), which indicated that using sFlt-1/PIGF ratio may produce 22 % false-negative and 16 % false-positive test results.</p> <p>In subgroup analyses, the diagnostic value of sFlt-1/PIGF for early-onset PE is highest with a pooled diagnostic odds ratio (DOR) of 241 and AUC of 0.98.</p> <p>-I² values for sensitivity and specificity were 94.10 % (95 % CI 92.67–95.52, P<0.001) and 99.70 % (95 % CI 99.67–99.72, P<0.001),</p> <p>Fagan plot shows that sFlt-1/PIGF could be clinically informative because it increases the previous probability of PE from 50 to 83 % when positive, and it lowers the same probability to 21 % when negative</p>	<p>Conclusion: The accuracy of sFlt-1/PIGF ratio for screening PE was moderate and was high for early-onset PE supporting the opinion that sFlt-1/PIGF may help for prediction of PE before clinical signs. High-quality studies are needed to confirm their usefulness in prediction of PE in clinical practice.</p> <p>Limitations: evidence of publication bias, pooled data from different gestational ages, failed to analyse the time gap between blood drawing to the onset of PE due to insufficient data, significant heterogeneity (population, different cut-off values and outcomes), consideration of only isolated test of sFlt-1/PIGF as prediction of PE rather than the combination with other biomarkers.</p>	<p>11/11</p>

Tabella 2: Studi registrati sul rapport sFlt-1/PIGF identificati su clinicaltrials.gov e isrctn.com

-Numero Trial: "Titolo ufficiale" -Pubblicazioni	-Intervento/ Dispositivo usato -Sponsor	-Condizioni -Criteri inclusione/esclusion e -Obiettivi	-Esiti primari -Esiti secondari	-Allocazione -Modello intervento -Masking	Arms		Arruolamento [pazienti]	Data (Inizio - Fine)
					Sperimentale	Controlli		
RECRUITING								
NCT03289611: "Pre-eclampsia Ratio (sFlt-1/PIGF) Evaluation for Clinical and Obstetrical Guidance " (PRECOG) Background publications: (Tsatsaris, 2003; Sibude, 2012; Zeisler, 2016) No results posted about this trial on clinicaltrial.gov	-Intervention: Biological: sFlt-1 / PIGF ratio -Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	-PE -Inclusion criteria: Patient hospitalized for suspected PE between 24WG+ 0 days and 35WG + 6 days with at least one predefined criteria. - Exclusion criteria: Diagnosis of PE or HELLP syndrome, IUGR with absent or reverse diastolic umbilical flow, Fetal heart rate abnormalities, Gestational age <24 WG and> 35 WG, Multiple pregnancy, Patient without health insurance, Non-consent of patient, Minor patient, Congenital malformation -Determine in a prospective interventional randomized study whether the implementation of a predictive test based on the sFLT-1/PIGF ratio improves perinatal care and reduces costs, in patients with suspected PE before 35 WG.	- Primary outcomes: Number of patients hospitalized for more than 24 hours (: up to 12 weeks), Duration in hours, from admission to discharge from hospital at initial hospitalization. - Secondary outcomes: Maternal / and fetal morbidity (up to 13 weeks), Severe Maternal morbidity (Composite outcome) (up to 13 weeks), Number of days between randomization and delivery (up to 12 weeks), Mode of delivery, Gestational age, Birth weight centile, Fetal death (up to 13 w), Prematurity, Perinatal morbidity, Cost (up to 14 weeks), Satisfaction form (at day 3 from delivery).	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)	Ambulatory management if sFlt-1 / PIGF ratio is below 38 Usual management if sFlt-1/PIGF is between 38 and 85. If the ratio is > 85, monitoring will be intensified and patient hospitalization will be continued	Usual management	Estimated enrollement 200 patients (originally 400)	April 2018 - November 2021
NCT03231657: "Randomized Open-label Control Trial to Evaluate if the Incorporation of sFlt1/PIGF Ratio in the Diagnosis and Classification of PE Improves Maternal and Perinatal Outcomes in Women With the Suspicion of the Disease"	- Diagnostic Test: Placental biomarkers: sFlt1 and P1GF levels and sFlt1/PIGF ratio - Fundació Institut de Recerca de	- PE - Inclusion criteria: Ability to read and understand informed consent, Unique pregnancies, > 24 weeks and <41 weeks, Suspected PE, Pre-eclampsia	-Primary outcomes: Composite score for adverse outcomes defined as the presence of any of the following: premature placental abruption, cessation of abnormal CTG, fetal death, need for 2 or more antihypertensive drugs, eclampsia,	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)	Incorporation of the ratio in the diagnosis and classification of pre-eclampsia:	Routine clinical practice	Estimated enrollement 2536	February 2018- February 2021

<p>(EuroPE Study)</p> <p>Background publications: (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Zeisler, 2016; Verlohren, 2014; von Dadelszen, 2011; NICE guideline DG 23, 2016; Stepan, 2015)</p> <p><u>No results posted about this trial on clinicaltrials.gov</u></p>	<p>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau</p>	<p>-Exclusion criteria: Multiple pregnancies, <24 weeks of gestation, Fetal chromosomal or congenital abnormalities, Conditions that require immediate delivery</p> <p>- Determine the effects of the use of the ratio as a diagnostic tool in the definition and classification of PE, as compared with its usual definition, in triage and delivery decisions and to see whether this new approach is able to improve maternal and perinatal outcomes.</p>	<p>disseminated intravascular coagulation, maternal mortality, postpartum haemorrhage (need for more than 2 concentrated hematomies), acute pulmonary edema, cerebral vascular hemorrhage, pulmonary embolism, sepsis, ICU admission, need for second surgery. (Up to 24 weeks)</p> <p>-Secondary outcomes: Not provided</p>		<p>sFlt1/PIGF ratio >38: pre-eclampsia risk</p> <p>sFlt1/PIGF ratio >85: pre-eclampsia</p> <p>ISSHP pre-eclampsia definition + ratio >210: severe PE</p> <p>ISSHP pre-eclampsia definition + ratio sFlt1/PIGF ratio >600: consider deliver</p>			
<p>NCT03073317: "PREPARE, Prematurity Reduction by Pre-eclampsia Care"</p> <p>Background publications: (Zeisler 2016, Chapel 2015, and other 16 publications prior to 2015 available at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03073317?term=sFlt1%2FPIGF+Ratio&cond=+and+Eclampsia&rank=8:)</p>	<p>- Diagnostic Test: FullPIERS and sFlit/PLGF</p> <p>- Instituto Fernandes Figueira</p>	<p>- Pre-Eclampsia and Premature Birth</p> <p>-Inclusion Criteria: pregnancy before 16</p> <p>-delivery at designed maternity center</p> <p>-Exclusion Criteria: not viable fetus</p> <p>- Investigators will determine the likelihood of an imminent adverse outcome in these women using Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio (sFIT-1/PIGF) measurement and fullPIERS clinical assessment within a larger project relative to systematic knowledge transfer and to reduce unnecessary preterm deliveries for the management of pre-eclampsia.</p>	<p>-Primary outcome: Reduction o prematurity (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia)</p> <p>- Secondary outcomes: prematurity due to pre-eclampsia (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia), prolongation of pregnancy (women with PE that delivered after 37 week), maternal morbidity, length of maternal hospital stay (women delivered before 34 weeks due to pre-eclampsia), maternal mortality (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia), neonatal mortality (babies delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia), HELLP syndrome (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia), eclampsia (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia), stroke (women delivered before 37 weeks due to pre-eclampsia)</p>	<p>Allocation: Randomized</p> <p>Intervention Model: Sequential Assignment</p> <p>Masking: None (Open Label)</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p>	<p>Clinical protocol using diagnostic test FullPIERS and sFlit/PLGF ratio</p>	<p>Usual clinic control</p>	<p>Estimated Enrollment 800</p>	<p>December 2016-December 2019</p>

<p>NCT03801447:</p> <p>"Ratio of Angiogenesis-related Biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the Prediction Of maternal & fetal outcomes" (REPORTS)</p> <p><u>No publications/results posted about this trial on clinicaltrials.gov</u></p>	<p>- PE biomarkers (sFlt-1/PlGF ratio)</p> <p>-Dacima Consulting</p>	<p>-PE</p> <p>Inclusion Criteria: Suspected or confirmed PE, Singleton pregnancy, Between 26 weeks of gestation and 37 weeks of gestation & 6 days</p> <p>Exclusion Criteria: Multiple pregnancies</p> <p>-Determine the diagnostic utility of 2 PE biomarkers (sFlt-1/PlGF ratio) in clinical decision making in preeclamptic women.</p>	<p>-Primary outcomes: sFlt-1/PlGF ratio (Every day from date of inclusion until date of delivery or up to 21 days whichever came first, in women with severe PE)</p> <p>- Secondary outcomes: sFlt-1/PlGF ratio (Every two day from date of inclusion until date of delivery or up to 21 days whichever came first, in women with moderate PE and Weekly from date of inclusion until date of delivery or up to 3 weeks whichever came first, in women with mild PE), Maternal outcome (Incidence of retroplacental hematoma, or HELLP syndrome or Renal failure all up to 24 weeks), Composite/ Fetal outcome (up to 24 weeks and at delivery, in utero fetal death or, Intrauterine growth restriction, or APGAR < 7, or Prematurity)</p>	<p>Observational Model: Cohort</p> <p>Time Perspective: Prospective</p>	Not applicable	Not applicable	Estimated Enrollment: 250	April 2018- December 2019
<p>NCT03815110:</p> <p>" Risk Assessment: Evaluation of Cut-offs to Improve Stratification" (PRAECIS)</p> <p>Background publications: (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Levine, 2004; Sunderji, 2010; Engels, 2013; Verlohren, 2012; Rana, 2012; Zeisler, 2016)</p> <p><u>No results posted about this</u></p>	<p>- Ratio of sFLT-1 and PlGF, and Urine Collection Saliva Swab</p> <p>-Sponsor: Cedars-Sinai Medical Center</p> <p>-Collaborator: ThermoFisher Scientific Brahms Biomarkers France</p>	<p>- PE and Eclampsia, PE Severe, Gestational Hypertension, Chronic Hypertension in Obstetric Context, Superimposed PE, PE Mild</p> <p>-Inclusion/Exclusion criteria: women with singleton pregnancies at 23+0 to 34+6/7 weeks gestational age who are hospitalized for a hypertensive disorder of pregnancy. Minors and patients who have received heparin within 24 hours or who have</p>	<p>Primary outcomes: Derivation and Performance of Cut-off for sFLT-1/PlGF Ratio (Serum) (Time Frame: 2 weeks), Validation of Cut-off and Performance of sFLT-1/PlGF Ratio as Defined in Derivation Cohort (Time Frame: 2 weeks)</p> <p>Secondary outcomes: Performance in Determining the Risk for Adverse Maternal/Fetal/Neonatal Outcomes (within 2 weeks after testing), Performance</p>	<p>Observational Model: Cohort</p> <p>Time Perspective: Prospective</p>	Not applicable	Not applicable	Estimated Enrollment 1000	December 2018 – May 2021

<p>rial on clinicaltrials.gov</p>		<p>participated in a therapeutic interventional study in the last 30 days will be excluded.</p> <p>- Identify a cut-off of the sFLT-1/PIGF ratio using automated assays that differentiates women who will develop PE with severe features from those who will not among women with hypertensive disorders of pregnancy within 2 weeks of testing. Investigate levels of sFLT-1 and PIGF in the urine and the saliva to determine correlation with serum levels.</p>	<p>As Compared to ACOG-Guidelines (time frame 2 years), Performance of sFLT-1/PIGF & ACOG Guidelines (time frame 2 years), Time to Delivery (above and below the cut-off level) and sFLT-1 and PIGF Levels in Urine and Saliva (time frame 2 years)</p>					
<p>ISRCTN87470468</p> <p>"A prospective, randomized INTERventional Study evaluating the short-term Prediction of /Eclampsia in pregnant women with suspected " (INSPIRE)</p> <p>Publication: [Cerdeira AS, 2019] O'Sullivan J, Ohuma EO, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected : INSPIRE. Hypertension (Dallas, Tex : 1979) 2019;74(4):983-90. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.12739 [published Online First: 2019/08/14]</p>	<p>-Ratio of sFlt1/PLGF</p> <p>-Sponsor: Oxford University Hospitals NHS Trust</p> <p>Funder: Roche Diagnostics Ltd</p>	<p>-PE</p> <p>-Inclusion: female aged between 18-45 years, Pregnant >24 weeks, Able to consent, Singleton pregnancy, New onset hypertension (Stratified as below – Management) AND/OR, New onset proteinuria AND/OR, New onset edema/headache/visual Disturbance AND/OR, New onset hepatic/liver tenderness AND/OR epigastric pain AND/OR, Any other clinical suspicion of PE</p> <p>-Exclusion: Preexisting pre-eclampsia, Multiple pregnancy or higher order pregnancy, Any significant disease or disorder which in the opinion of the investigator may either put the participants at risk or may influence the result of the study or the participant's ability to participate in the study.</p> <p>-Investigate whether measuring 2 placental</p>	<p>Primary outcome measure: Inpatient admission rate measured using electronic patient records (EPR) and case-note review at baseline, 1 week and time of delivery.</p> <p>Secondary outcome measures: Incidence of pre-eclampsia is measured according to NICE guidelines at baseline, 1 week and time of delivery, Re-admission rate is measured using EPR at recruitment at baseline, 1 week and time of delivery, Birth weight is measured using EPR and case notes at time of delivery, SCBU admission rate is measured using EPR at time of delivery, Fetal growth is measured using antenatal ultrasound scanning at baseline, 1 week and time of delivery, Total blood count and platelet count is measured using blood testing at baseline, 1 week and time of delivery, Renal and hepatic function is measured using blood testing at baseline, 1 week and time of delivery</p>	<p>Prospective, randomized interventional Study</p>	<p>"Reveal" group: The team looking after these patients are given the results of the sFlt1/PLGF analysis. They will then use this information to decide whether the patient requires admission in conjunction with the whole clinical picture.</p>	<p>"Not Reveal" group: The team looking after these patients will not be given the results of the sFlt1/PLGF analysis. Participants in this group are treated according to current practices for suspected cases of pre-eclampsia (PE). This involves admission to hospital, blood tests, serial blood pressure measurement, and urinary protein analysis together with CTG +/- Ultrasound.</p>	<p>Total enrolled : 370</p>	<p>11/06/2015-08/07/2016</p>

		factors (sFlt1 and PLGF) in maternal blood has the potential to predict the likelihood of pre-eclampsia (PE), in order to determine whether the patient requires admission or can be sent home with outpatient follow up.						
--	--	---	--	--	--	--	--	--

Ricerca evidenze

La ricerca è stata effettuata il 12 giugno 2019 utilizzando le seguenti chiavi:

- **Tecnologia di interesse:** Elecsys ®, soluble AND tyrosine kinase-1 OR sFlt-1 OR FLT1 AND Placenta growth factor OR PIGF OR PGF
- **Patologia di riferimento:** pre eclampsia AND/OR pre-eclampsia

Bibliografia

Abalos, Edgardo et al., Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 170, Issue 1, 1 – 7 (September 2013)

Agenas, Manuale delle procedure HTA, <http://www.agenas.it/manuale-delle-procedure-hta>, last access 22/03/2019

Agenas, Piano triennale per la prevenzione della corruzione e la trasparenza, <http://www.agenas.it/amministrazione-trasparente/disposizioni-general/piano-triennale-per-la-prevenzione-della-corruzione-e-della-trasparenza>, last access 22/03/2019

Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, et al. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018;71(2):306-16. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10182 [published Online First: 2017/12/13]

Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1159–68. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2013-0901>

AIPE, Associazione Italiana Pre eclampsia. Linee Guida Per il Management dell'ipertensione in gravidanza. 2007. <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/linee-guida-aipe1.pdf> , last access 06/09/2019.

American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of laboratory medicine.* 2018;38(2):95-101

Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2019;74(4):983-90. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.12739 [published Online First: 2019/08/14]

Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128:2121–31. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>

Di Martino D, Cetin I, Frusca T, et al. Italian Advisory Board: sFlt-1/PlGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016;206:70-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.036 [published Online First: 2016/09/19]

Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res.* 2018; 7:242. Published 2018 Feb 28. doi:10.12688/f1000research.12249.1

Duley, L. (2009) The Global Impact of Preeclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33, 130-137. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>.

Figueira SF, Wolf C, D'Innocenzo M, de Carvalho JPV, Barbosa MG, Zlotnik E, et al. Economic evaluation of sFlt-1/PIGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:30-6.

Frampton GK, Jones J, Rose M, et al. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2016;20(87):1-160. doi: 10.3310/hta20870 [published Online First: 2016/12/06]

Frusca T, Gervasi MT, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I. Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(18):2166-73.

Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *Journal of medical economics*. 2010;13(4):728-37

<https://www.preeclampsia.org/health-information/149-advocacy-awareness/332-preeclampsia-and-maternal-mortality-a-global-burden>

Hund, Martin et al. "Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol" *BMC pregnancy and childbirth* vol. 14 324. 18 Sep. 2014, doi:10.1186/1471-2393-14-324

Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;31:11(5):e0156013

Kuklina, E. V., Ayala, C. & Callaghan, W. M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet. Gynecol.* 113, 1299–1306 (2009).

Liu Y, Zhao Y, Yu A, et al. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015;292(3):507-18. doi: 10.1007/s00404-015-3671-8 [published Online First: 2015/02/27]

Maesa JM, De Toro-Crespo M, Liro-Amenteros J, et al. Utility of S-FLT1 / PLGF ratio for the diagnosis of preeclampsia: A systematic review. *Clinica Chimica Acta* 2019;493:S352. doi: 10.1016/j.cca.2019.03.757

NICE National Institute for Health and Care Excellence guideline DG 23 (2016): PIGF based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys ® immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRHAMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-recommendations> [Accessed January 2017].

Phipps E, Prasanna D, Brima W, et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Mini review. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 1102–1113, 2016.

Ronsmans C, Graham WJ on behalf of the Lancet Maternal Survival Series steering group, "Maternal mortality; who, when, where and why." *The Lancet, Maternal Survival*, September 2006.

Salahuddin S, et al. (2016) KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes, *Hypertension in Pregnancy*, 35:3, 330-345, DOI: 10.3109/10641955.2016.1148162

Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PIGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC health services research*. 2018;18(1):603

Schlembach D, Hund M, Wolf C, Vatish M, Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. *Pregnancy Hypertension*, 2019; 17:28-35.

Schnettler WT, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston SJ, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(10):1224-32

Schrey-Petersen S, Stepan H. Anti-angiogenesis and Preeclampsia in 2016. *Current hypertension reports* 2017; 19(1) (no pagination). <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01328140/full>.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007;7(1):10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10

Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(6):765-71.

Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G; Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In *Pre-eclampsia*, Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. London, RCOG Press, 2003, pp 189-207.

World Health Organization Fact Sheet, May 2012.

Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2018;40(5):618-26. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.014 [published Online First: 2017/09/21]

Zakiyah N, Postma MJ, Baker PN, D. I. van Asselt A Pre-eclampsia Diagnosis and Treatment Options: A Review of Published Economic Assessments, *PharmacoEconomics*, 2015, 33:1069-1082.

Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.

Glossary

HELLP: haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets

PE: preeclampsia

PlGF: serum Placental Growth Factor

sFlt-1: soluble FMS-like tyrosine kinase-1