

Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství

Roubalová L.^{1,2}

úmrtí, a u těhotné ženy hrozí rozvoj multiorgánového postižení. V nejzávažnějších případech vyžaduje stav těhotné ženy a/nebo plodu iatrogenní předčasný porod, protože jediným kauzálním řešením patologického stavu je odstranění placenty. PE/FGR však neohrožuje ženu/plod pouze v těhotenství, ale významně zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních onemocnění v dalším životě [8–10].

Existuje mnoho důkazů, že PE není jedno onemocnění, ale zahrnuje dvě fenotypově odlišné jednotky. Označení jednotlivých typů představuje problém. Nejčastěji bývá uvedeno rozdělení na časnou PE (early PE) do 34. gestačního týdne a pozdní PE (late PE) od 34. týdne. Některé publikace však rozlišují časnou a pozdní PE do 32. resp. od 32. gestačního týdne. Kromě toho se v celé řadě studií uvádí i termíny PE před termínem (< 37. týden) a PE v termínu (≥ 37. týden). Rovněž není vždy jednoznačné, zda je typ PE určen podle dne stanovení diagnózy nebo podle dne porodu [11,12].

I když terminologie není jednotná, všechny publikace se shodují na tom, že patofyziologie těchto dvou stavů je odlišná, i když se mohou překrývat. Časná PE se rozvíjí jako důsledek především abnormální placentace a placentární dysfunkce, zatímco pozdní PE vzniká převážně následkem kardiovaskulární dysfunkce těhotné ženy. Tato klasifikace má i prognostickou hodnotu, protože časná PE s sebou nese výrazně vyšší riziko komplikací jak pro těhotnou ženu, tak pro plod. Tím, že patofyziologie pozdní PE převážně nesouvisí s placentou, je spojena s nižší mírou postižení plodu a příznivějšími perinatálními výsledky [13–16].

Predikce preeklampsie

Jednotná metodika predikce PE při provádění kombinovaného screeningu v I. trimestru těhotenství není v České republice (ČR) definována žádnou z institucí, které zodpovídají za organizaci péče o těhotnou ženu. V ČR není národní screeningový program

PE (Ministerstvo zdravotnictví ČR) ani doporučení odborné společnosti (Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP).

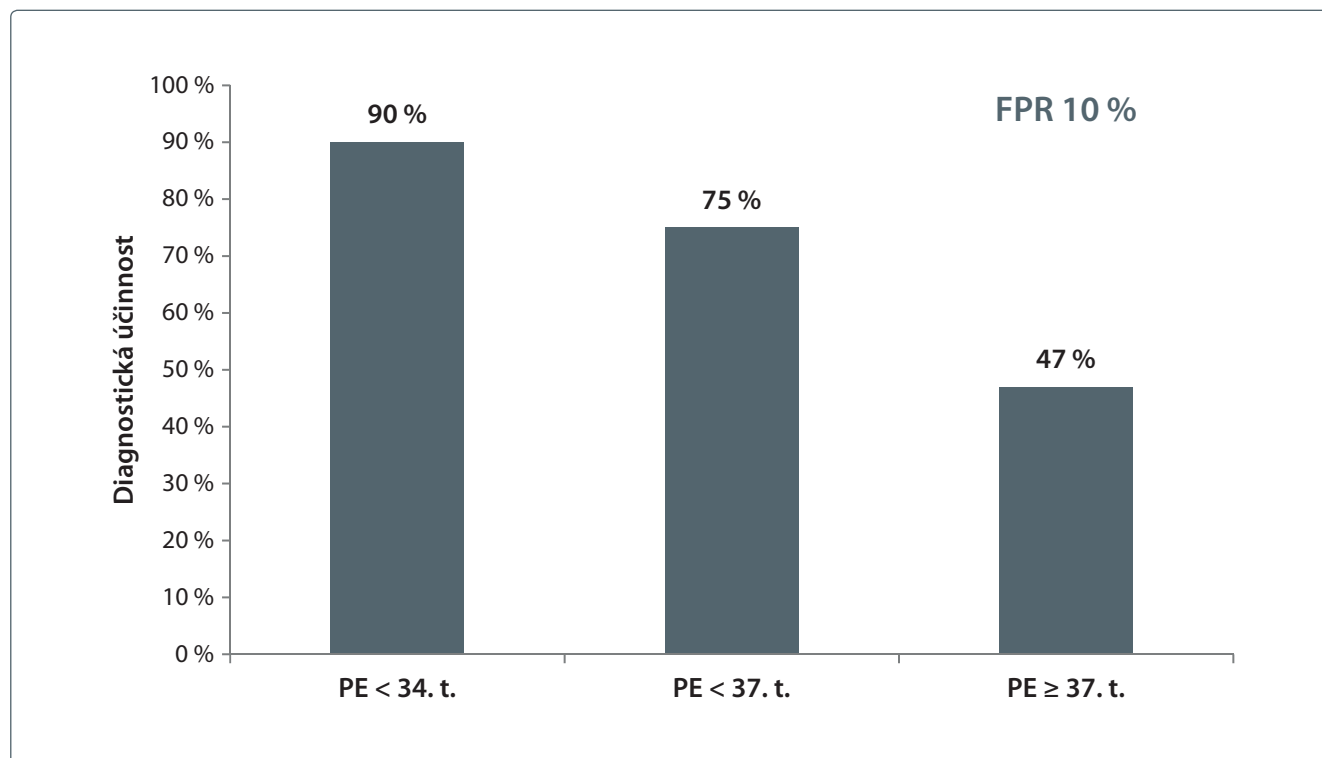
V jiných zemích, pokud doporučení existuje, je riziko PE hodnoceno na základě maternálních charakteristik a anamnestických rizikových faktorů [17,18]. Podle výsledků studie SPREE je však diagnostická účinnost takto provedeného screeningu velmi nízká. Při 10% falešné pozitivitě byla diagnostická účinnost PE před termínem 40 % a pro PE v termínu pouze 26 % [19].

Jediná v mnoha studiích validovaná metodika pro provádění screeningu PE s dostatečnou diagnostickou účinností je dána The Fetal Medicine Foundation (FMF). K výpočtu rizika je využíván Bayesův teorém, který je založen na kombinování řady parametrů. Hodnoty jsou převáděny na násobky mediánu a vzájemnou kombinací všech parametrů je kalkulováno individuální riziko pro těhotnou ženu a daný gestační věk. Podmínkou pro provedení je mít k dispozici validovaný software, který je schopen kombinovat všechny požadované parametry, a tímto způsobem riziko spočítat [20].

Základní parametry podle metodiky FMF

Jak bylo uvedeno, účinnost takto provedeného screeningu byla validovaná v mnoha studiích. První validační studie O'Gorman a spol. z roku 2016 ukázala, že při 10% falešné pozitivitě byla míra detekce časně PE 90 %, PE před termínem 75 % a PE v termínu 47 % (**graf 1**) [21].

Tan a spol. analyzovali výsledky 61 174 screeningů jednočetných těhotenství provedených v 11. až 13. gestačním týdnu a stanovili diagnostickou účinnost pro kombinace jednotlivých parametrů. Z výsledků jednoznačně vyplynulo, že pro predikci vzniku PE před termínem je neúčinnější kombinace maternálních parametrů (maternální charakteristiky a anamnestické rizikové faktory) a biofyzikálních (pulsatilní index v děložních tepnách) a biochemických parametrů (sérová hodnota placentárního růsto-



Graf 1 Účinnost kombinovaného screeningu preeklampsie v I. trimestru těhotenství podle algoritmu The Fetal Medicine Foundation
Časná PE (< 34. gestační týden), PE před termínem (< 37. gestační týden) a PE v termínu (≥ 37. gestační týden)

FPR – false positivity rate, falešná pozitivita; PE – preeclampsia, preeklampsie

Zdroj: upraveno podle citace 21

Tabulka 1 Účinnost kombinovaného screeningu preeklampsie v I. trimestru těhotenství při hodnocení jednotlivých parametrů

Predikce preeklampsie před termínem (< 37. týden)	
Parametry pro výpočet rizika	Diagnostická účinnost screeningu
Maternální parametry	45
+ MAP	51
+ MAP, PAPP-A	56
+ MAP, UtA-PI	68
+ MAP, UtA-PI, PAPP-A	68
+ MAP, PIGF	66
+ MAP, UtA-PI, PIGF	75
+ MAP, UtA-PI, PIGF, PAPP-A	75

MAP – mean arterial pressure, střední arteriální tlak; PAPP-A – pregnancy associated plasma protein-A, plazmatický protein A asociovaný s těhotenstvím; UtA-PI – uterine artery pulsatility index, pulsatilní index v děložních tepnách; PIGF – placental growth factor, placentární růstový faktor

Zdroj: upraveno podle citace 22

vého faktoru). Hodnoty plazmatického proteinu A asociovaného s těhotenstvím (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) účinnost screeningu nijak nezvýšily, ale přesto se do výpočtu rizika započítávají (**tabulka 1**) [22].

Podle aktuálního doporučení International Federation of Gynecology and Obstetrics mezi maternální parametry patří věk, výška, hmotnost, rasa, chronická hypertenze, systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndrom, způsob koncepce, PE v rodinné anamnéze (matka), diabetes mellitus (1. i 2. typu, užívání inzulínu), předchozí porodnická anamnéza (nullipara, předchozí porod bez PE a s PE), interval mezi předchozím a současným těhotenstvím (v letech, počítáno od data porodu posledního dítěte), gestační stáří v době předchozího porodu (v týdnech) a hmotnost novorozence narozeného po 24. gestačním týdnu (**tabulka 2**) [23].

Biofyzikální parametry jsou hodnota středního arteriálního tlaku u těhotné ženy (mean arterial pressure, MAP) a hodnota pulsatilního indexu v děložních tepnách při dopplerovském ultrazvukovém vyšetření (uterine artery pulsatility index, UtA-PI).

Mezi biochemické parametry, které se započítávají do výsledného rizika, řadíme sérovou hodnotu placentárního růstového faktoru (placental growth factor, PIGF) a PAPP-A.

Vzhledem k nedostatečné standardizaci jednotlivých parametrů existují významné rozdíly mezi naměřenými hodnotami v závislosti na zvoleném systému. Používaný software by měl být schopen přepočítat absolutní hodnoty na násobky mediánu v závislosti na použitém měřicím systému. Nejčastěji jsou používány systémy Roche, ThermoFisher a Perkin Elmer.

V ČR je publikováno společné doporučení odborných společností (Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP) definující základní analytické požadavky na biochemické parametry screeningu [24].

Optimální hodnota cut-off

Při výběru optimální cut-off hodnoty individuálního rizika pro rozvoj PE, která identifikuje „Těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje PE“, je nutné zamyslet se nad vstupními rizikovými fak-

Tabulka 2 Maternální parametry při kombinovaném screeningu preeklampsie v I. trimestru těhotenství

Maternální parametry
> Věk
> Výška
> Hmotnost
> Rasa
> Chronická hypertenze
> SLE + APS
> Způsob koncepce
> Preeklampsie v rodinné anamnéze (matka)
> Diabetes mellitus (1. i 2. typu, užívání inzulínu)
> Předchozí porodnická anamnéza (nullipara, předchozí porod bez PE a s PE)
> Interval mezi předchozím a současným těhotenstvím (v letech, počítáno od data porodu posledního dítěte)
> Gestační věk v době porodu (v týdnech)
> Hmotnost novorozence narozeného po 24. gestačním týdnu

APS – antiphospholipid syndrome, antifosfolipidový syndrom; PE – preeklampsie, preeklampsie; SLE – systemic lupus erythematosus, systémový lupus erythematosus

Zdroj: upraveno podle citace 23

tory, které tuto hodnotu ovlivňují. U screeningu PE jsme v úplně stejné situaci jako u rizika Downova syndromu. Ani tady nelze použít individuální hodnotu cut-off, ale hodnota musí být stanovena s ohledem na nejrizikovější faktor. A tím je v případě Downova syndromu věk těhotné ženy. Riziko vzniku PE ovlivňuje celá řada parametrů a není možné používat hodnoty cut-off v závislosti na jednotlivých parametrech. Optimální hodnota cut-off pro multietnickou populaci byla stanovena na 1 : 100 [22]. Nicméně v závislosti na rase může být falešná pozitivita významně vyšší než 10 %. U screeningu Downova syndromu se snažíme falešnou pozitivitu co nejvíce snižovat, protože následně indikované invazivní výkony jsou spojeny s rizikem spontánního potratu zdravého plodu. V případě těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje PE je těhotné ženě nabídnuta léčba kyselinou acetylsalicylovou, která nemá žádné závažné nežádoucí účinky na těhotnou ženu nebo plod, a zvýšená falešná pozitivita screeningu je tudíž akceptovatelná [5].

PREVENCE PREEKLAMPISIE

Prevence velkých porodnických syndromů způsobených poruchou placentace je složitá. Je známo, že odpočinek v posteli a různé dietní manipulace riziko vzniku nesnižují. Účinné je podávání vápníku u populace žen s jeho nízkým příjmem, čímž se riziko PE může snížit až na polovinu. Odpočinek na lůžku, omezení příjmu soli a suplementace různými vitamíny však účinné nejsou. V mnoha studiích bylo prokázáno, že podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové v těhotenství významným způsobem snižuje výskyt PE [5,25].

Mechanismus účinku kyseliny acetylsalicylové

Kyselina acetylsalicylová (Aspirin, Anopyrin) ireverzibilně inaktivuje enzym cyklooxygenázu, který je v organismu odpovědný za syntézu prostaglandinů a tromboxanů z kyseliny arachidonové. Díky tomu má výrazné protizánětlivé a antitrombotické účinky. Pro prevenci placentární insuficience je nejdůležitějším mechanismem selektivní inhibice syntézy tromboxanu bez ovlivnění syntézy prostacyklinu. Tím se snižuje riziko zvýšené vazokonstrikce

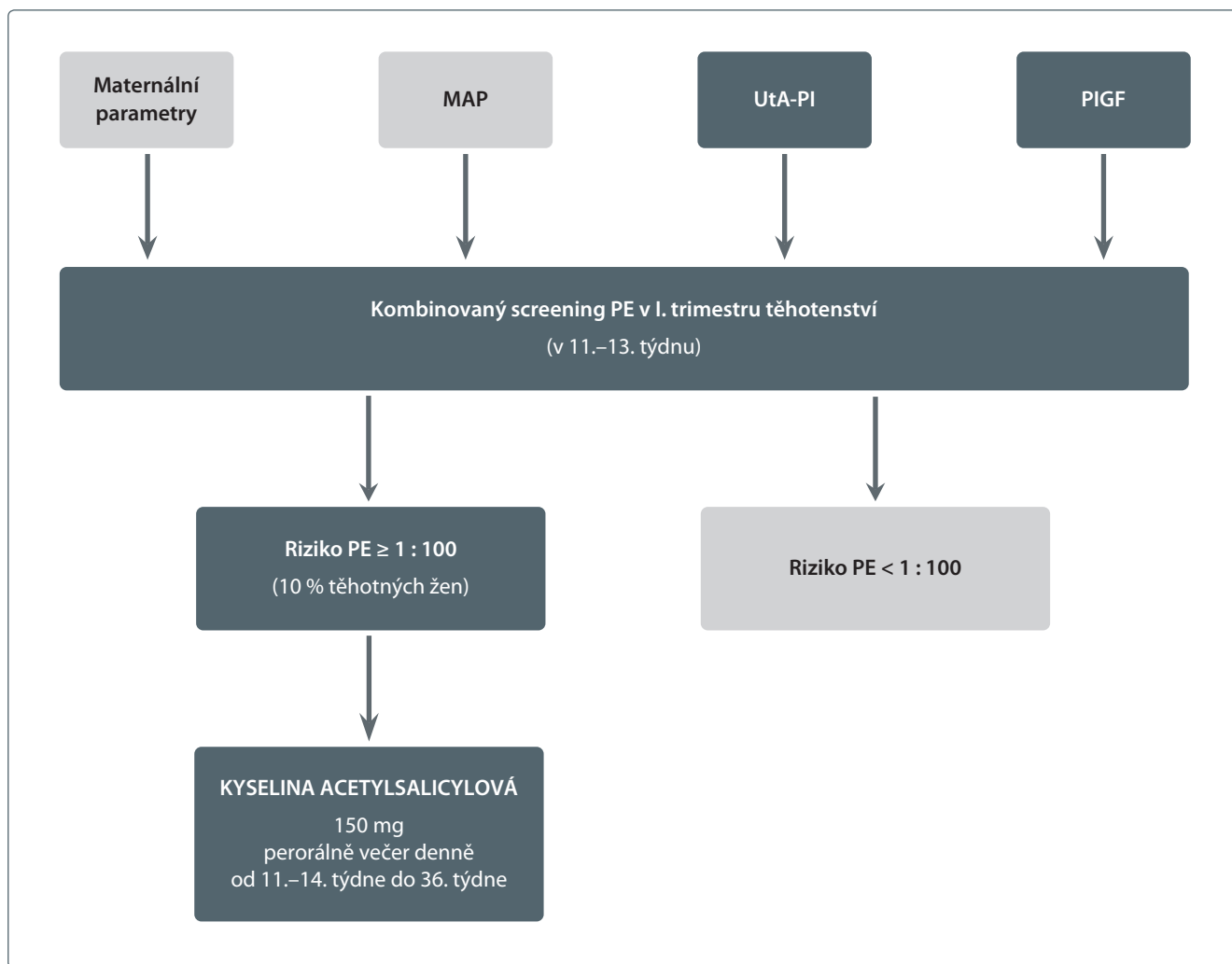


Schéma 1 *Kombinovaný screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství*

Pro stanovení individuálního rizika by měla být použita metodika The Fetal Medicine Foundation, viz <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

MAP – mean arterial pressure, střední arteriální tlak; PE – preeclampsia, preeklampsie; PlGF – placental growth factor, placentární růstový faktor; UtA-PI – uterine artery pulsatility index, pulsatilní index v děložních tepnách Zdroj: upraveno podle citace 23

cév, agregace krevních destiček a tvorby trombů v placentě. Kromě toho zlepšuje špatnou trofoblastickou invazi produkcí specifických cytokinů, snížením apoptózy a změnou buněčné agregace a fúze. V hypoxických podmínkách vykazuje i proangiogenní účinky tím, že inhibuje expresi solubilního tyrosinkinázového receptoru typu 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) v lidských trofoblastech [26]. Podávání antitrombotických léků založených na jiném principu (např. léky z řady nízkomolekulárních heparinů) nemá na prevenci placentárních onemocnění žádný vliv.

Studie ASPRE

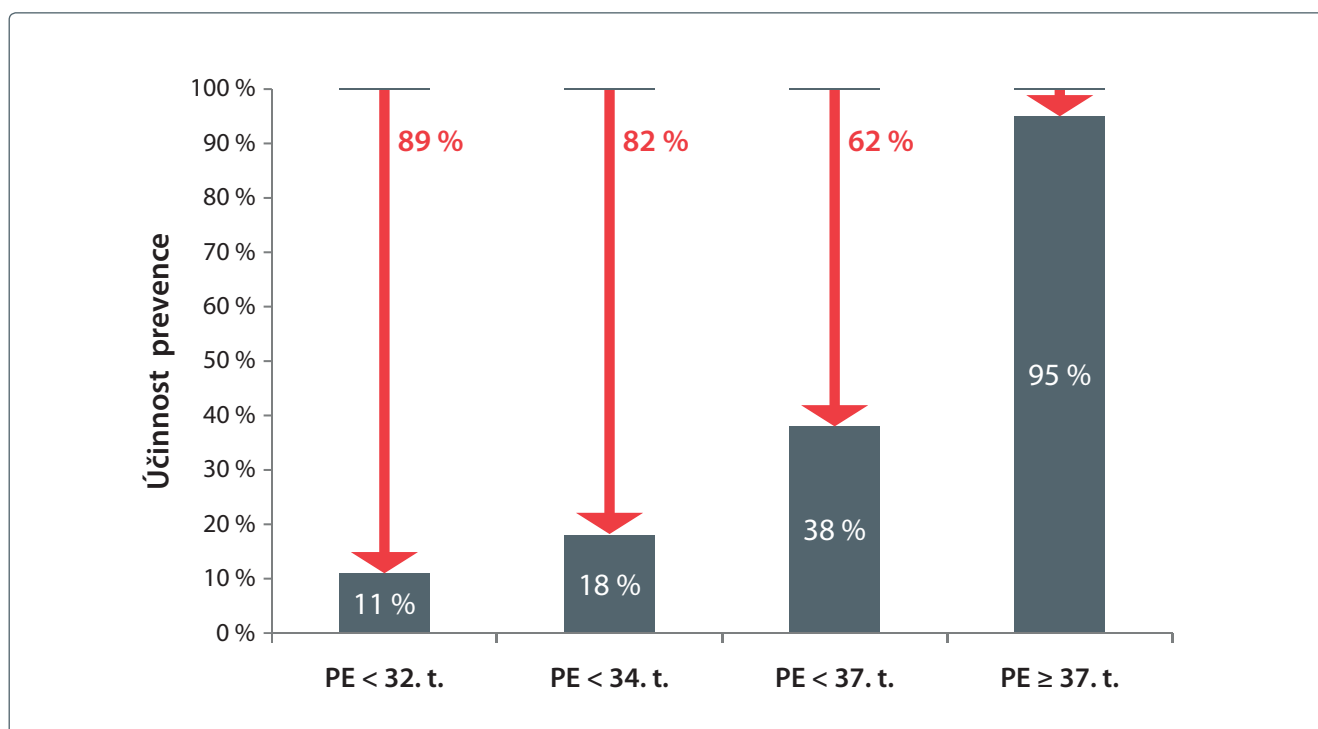
Účinek kyseliny acetylsalicylové byl validován v mezinárodní multicentrické studii ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention). V této studii byl těhotným ženám proveden kombinovaný screening v 11.–13. týdnu těhotenství a podle metodiky FMF byla identifikována skupina žen se zvýšeným rizikem rozvoje PE (**schéma 1**). Těmto ženám byla podávána kyselina acetylsalicylová v dávce 150 mg perorálně jedenkrát denně večer. Léčba byla zahájena v cca 12. týdnu, vždy však před 16. týdnem. Jak již bylo uvedeno, kyselina acetylsalicylová pomáhá při zlepšování procesu placentace. Pokud

je vývoj placenty dokončen v 16. týdnu, měla by léčba začít v době, kdy proces placentace probíhá, a nikoli po jeho ukončení. Z tohoto důvodu je stanovení rizika rozvoje PE po 16. týdnu (např. v rámci screeningu vrozených vad plodu ve II. trimestru) zavádějící, protože účinnost preventivního podávání kyseliny acetylsalicylové je po 16. týdnu nízká. Léčba byla ukončena před 36. týdnem z důvodů obav, že by kyselina acetylsalicylová mohla způsobit krvácení do mozku nebo jiné hemoragické poruchy u plodu a novorozence [27,28].

Kyselina acetylsalicylová podávaná od 12. do 36. týdne snížila výskyt PE před termínem o 62 %, časné PE před 34. týdnem o 82 % a PE před 32. týdnem téměř o 90 %. Podle očekávání, podávání kyseliny acetylsalicylové nemělo významný vliv na výskyt pozdní PE. Naopak největší účinek má kyselina acetylsalicylová na rozvoj časné PE a téměř eliminuje její nejzávažnější formy (HELLP syndrom a formy rozvíjející se před 32. týdnem) (**graf 2**) [27].

ZÁVĚR

Preeklampsie představuje závažnou porodnickou komplikaci, jejíž jedinou účinnou léčbou je ukončení těhotenství a v mnoha případech iatrogenním předčasným porodem. Výsledky studie ASPRE jednoznačně prokázaly účinek podávání nízkých dávek



Graf 2 Účinnost preventivního podávání kyseliny acetylsalicylové u jednotlivých typů preeklampsie

Závažné formy časně PE (< 32. gestační týden), časná PE (< 34. gestační týden), PE před termínem (< 37. gestační týden) a PE v termínu (≥ 37. gestační týden)
PE – preeklampsie, preeklampsie

Zdroj: upraveno podle citace 27

kyseliny acetylsalicylové na prevenci rozvoje časně PE a jejích nezávažnějších forem. Predikce PE v rámci kombinovaného screeningu v I. trimestru těhotenství (v 11.–13. týdnu) umožní identifikovat rizikové skupiny těhotných žen, které by mohly

profitovat z profylaktického podávání kyseliny acetylsalicylové. Největší diagnostickou účinnost vykazují screening provedené podle metodiky FMF založený na kombinaci mateřských, biofyzikálních a biochemických parametrů.

LITERATURA

1. The Fetal Medicine Foundation. Dostupné na: www.fetalmedicine.com
2. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The „Great Obstetrical Syndromes“ are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:193–201.
3. Figueras F, Gratacos E, Rial M, et al. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomized controlled trial study protocol. *BMJ Open* 2017;15:7.
4. Vlk R, Procházka M, Měchurová A, et al. Preeklampsie – od patofyziologie ke klinické praxi. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2015.
5. First Trimester Prediction and Prevention of Pre-term Pre-eclampsia. A transcript of Professor Kypros Nicolaides's webcast, broadcast on April 24th 2018 [online]. Dostupné na: https://prenataltesting.perkin-elmer.com/files/155/First_trimester_prediction_and_prevention_of_pre-eclampsia._A_transcript_of_Professor_Kypros_Nicolaides_s_webcast_.pdf
6. Doporučený postup ČGPS ČLS JEP č. 1/2019 Sb. Zásady dispenzární péče v těhotenství [online]. Dostupné na: <http://www.gynultra-zvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-01-zasady-dispenzarni-pece-v-tehotenstvi-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>
7. Högberg U. The World Health Report 2005: „make every mother and child count“ – including Africans. *Scand J Public Health* 2005;33:409–411.
8. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:7–9.
9. Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000 Res* 2018;7:242.
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:105–145.
11. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143–148.
12. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008;52:873–380.
13. Verlohren S. Author's reply re: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: FOR: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder. *BJOG* 2018;125:513–514.
14. Thilaganathan B. Author's reply re: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: AGAINST: Pre-eclampsia: the heart matters. *BJOG* 2018;125:512–513.
15. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, et al. First-trimester uterine artery doppler indices interm and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:133–137.
16. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:497–506.
17. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guideline [CG107] Published date: August 2010 [online]. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
18. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1–e25.
19. Tan MY, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:743–750.

20. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:171–178.
21. O’Gorman N, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1–103.e12.
22. Tan MY, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:186–195.
23. Poon LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(Suppl 1):1–33.
24. Společný doporučené postup ČSKB ČLS JEP a SLG ČLS JEP: Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství [online]. Dostupné na: <http://www.cskb.cz/res/file/doporučení/2018/doporučení-7-5-2018-vidiSLG.pdf>
25. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059.
26. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:255–258.
27. Rolnik DL, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–622.
28. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014;34:642–648.

Prof. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D., MHA

Centrum fetální medicíny
Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc
www.lubusky.com

Doručeno do redakce: 18. 9. 2019

Přijato po recenzii: 3. 10. 2019

V časopise vydávaném firmou ROCHE, s.r.o., byl publikován článek:

„Ľubušký M., Roubalová L. Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství. *Labor Aktuell* 2019; 23(2): s. 11–16“.

Článek byl publikován bez našeho souhlasu, v podobě, jakou jsme nesepsali a od níž se distancujeme!

Marek Ľubušký, Lucie Roubalová