



# Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství

prof. MUDr. MAREK EUBUŠKÝ, Ph.D., MHA,<sup>1</sup> Mgr. LUCIE ROUBALOVÁ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Porodnicko-gynekologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, <sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

## Predikce preeklampsie

**Kombinovaný screening v I. trimestru těhotenství (v 11.–13. týdnu)** by ve své optimální podobě měl být zaměřený na predikci a vyhledávání nejčastějších závažných porodnických komplikací, mezi které patří především velké porodnické syndromy (preeklampsie, růstová restrikce plodu, předčasný porod, nitroděložní úmrtí plodu) a vrozené vady plodu.<sup>1,2</sup>

Incidence uvedených porodnických komplikací je následující: preeklampsie (cca 1–5 %), růstová restrikce plodu (cca 5–10 %), předčasný porod (cca 8 %), úmrtí plodu v děloze (cca 0,5 %) a vrozené vady plodu (cca 2–3 %).<sup>3,4,5</sup>

Preferován by měl být komplexní screening **nejen nejčastějších vrozených vad plodu** (morfologických a chromosomálních), **ale i těhotenství s rizikem rozvoje preeklampsie a růstové restrikce plodu**, protože u žen se zvýšeným rizikem je možná **účinná prevence** rozvoje závažných forem onemocnění **včasným zahájením léčby kyselinou acetylsalicylovou**.<sup>6</sup>

## Etiologie a patogeneze preeklampsie

Preeklampsie (Preeclampsia, PE) je závažné multiorgánové onemocnění komplikující těhotenství, které je charakterizováno placentární a kardiovaskulární dysfunkcí. Je celosvětově hlavní příčinou mateřské a perinatální mortality a morbidity. Odhaduje se, že následkem PE zemře každoročně více než 50 000 žen.<sup>7</sup>

Při placentární a kardiovaskulární dysfunkci je snížený přísun krve do placenty, což způsobuje hypoxii s možnou patologickou aktivací endotelu. U plodu může

dojít k rozvoji růstové restrikce (Fetal Growth Restriction, FGR), event. k nitroděložnímu 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.<sup>8,9,10</sup>

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. Mimo to 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 dle dne stanovení diagnózy nebo dle dne porodu.<sup>11,12</sup>

Přestože 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 i pro plod. Tím, že patofyziologie pozdní PE převážně nesouvisí s placentou, je spojena s nižší mírou postižení plodu a příznivějšími perinatálními výsledky.<sup>13,14,15,16</sup>

## Predikce preeklampsie

Jednotná metodika predikce PE při provádění kombinovaného screeningu v I. trimestru těhotenství není v České



republiky (ČR) definována žádnou z institucí, které zodpovídají za organizaci péče o těhotnou ženu. V ČR neexistuje národní screeningový program PE (Ministerstvo zdravotnictví ČR, MZ ČR) ani doporučení odborné společnosti (Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, ČGPS ČLS JEP).

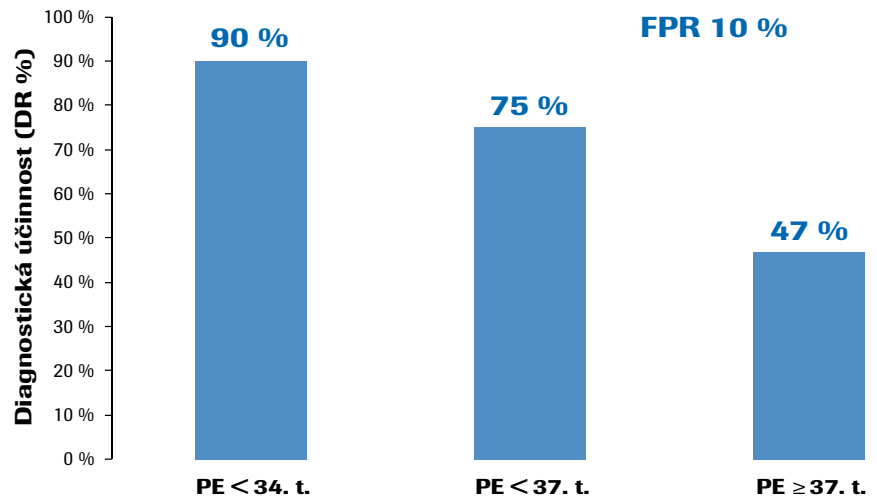
V jiných zemích, pokud doporučení existuje, je riziko PE hodnoceno na základě maternálních charakteristik a anamnestických rizikových faktorů.<sup>17,18</sup> Dle výsledků studie SPREE je však diagnostická účinnost takto provedeného screeningu velmi nízká. Při 10% falešné pozitivitě byla diagnostická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

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 (SW), který je schopen kombinovat všechny požadované parametry a tímto způsobem riziko spočítat.<sup>20</sup>

### Základní parametry podle metodiky FMF

Jak bylo uvedeno, účinnost takto provedeného screeningu byla validovaná v mnoha studiích. První validační studie O'Gormana a kol. z roku 2016 ukázala, že při 10% falešné pozitivitě byla diagnostická účinnost časně PE 90%, PE před termínem 75% a PE v termínu 47%.<sup>21</sup> (Obr. 1)

Tan a kol. analyzovali výsledky 61 174 screeningů jednočetných těhotenství



▲ Obr. 1: Účinnost kombinovaného screeningu preeklampsie (PE) v I. trimestru těhotenství dle algoritmu The Fetal Medicine Foundation (FMF).

Časná PE (< 34. gestační týden), PE před termínem (< 37. gestační týden) a PE v termínu (≥ 37. gestační týden); FPR – false positivity rate (falešná pozitivita).

Upraveno dle 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 Jan; 214(1): 103.e1-103.e12.

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 nejúčinnější kombinace maternálních parametrů (maternální charakteristiky a anamnestické rizikové faktory) a biofyzikálních (pulzatilní index v děložních tepnách) a biochemických parametrů (sérová hodnota placentárního růstového faktoru). Hodnoty PAPP-A účinnost screeningu nijak nezvýšily, ale přesto se do výpočtu rizika započítávají.<sup>22</sup> (Tab. 1)

Mezi maternální parametry patří: věk, výška, váha, rasa, chronická hypertenze, systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndrom, in vitro fertilizace, PE v rodinné anamnéze, diabetes mellitus, počet předchozích porodů bez PE a s PE. (Tab. 2)

Biofyzikální parametry jsou: hodnota středního arteriálního tlaku u těhotné ženy (Mean Arterial Pressure, MAP) a hodnota pulzatilního 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, PlGF) a s těhotenstvím asociovaného plazmatického proteinu A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A, PAPP-A).

Vzhledem k nedostatečné standardizaci jednotlivých parametrů existují významné rozdíly mezi naměřenými hodnotami v závislosti na zvoleném systému. Používaný SW 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 – ČSKB ČLS JEP, Společnost lékařské genetiky a genomiky – SLG ČLS JEP) definující základní analytické požadavky na biochemické parametry screeningu.<sup>23</sup>




▲ **Tab. 2: Maternální parametry při kombinovaném screeningu preeklampsie (PE) v I. trimestru těhotenství dle algoritmu The Fetal Medicine Foundation (FMF).**

*Systémový lupus erythematoses (SLE), antifosfolipidový syndrom (APS), in vitro fertilizace (IVF).*

### 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 faktory, které tuto hodnotu ovlivňují. U screeningu PE se ocitáme ve zcela stejné situaci jako u rizika Downova syndromu. I 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.<sup>22</sup> 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.<sup>24</sup>

### Prevence preeklampsie

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 vitaminy však účinné nejsou. V mnoha studiích bylo prokázáno, že podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové v těhotenství významným způsobem snižuje výskyt PE.<sup>24,25</sup>

### Mechanismus účinku kyseliny acetylsalicylové (Aspirin, Anopyrin)

Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně (nevratně) inaktivuje enzym cyklooxygenázu (COX), 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 cév, agregace krevních destiček a tvorby trombů v placentě. Kromě toho zlepšuje nedostatečnou trofoblastickou invazi produkcí specifických cytokinů, snížením apoptózy a změnou buněčné agregace a fúze. V hypoxických podmínkách vykazuje i proangiogenní účinky tím, že inhibuje expresi sFlt-1 v lidských trofoblastech.<sup>26</sup> Podávání antitrombotických léků založených na jiném principu (např. léky z řady nízkomolekulárních heparinů) nemá na prevenci placentárních onemocnění žádný vliv.

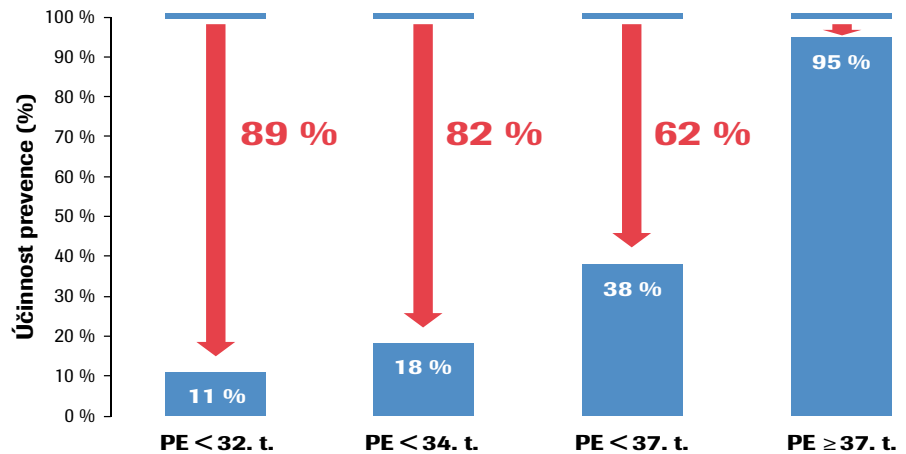
### Studie ASPRE

Účinek Aspirinu byl validován v mezinárodní multicentrické studii ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention). Těhotným ženám v této studii byl proveden kombinovaný



screening v 11.–13. týdnu těhotenství a dle metodiky FMF byla identifikována skupina žen se zvýšeným rizikem rozvoje PE. Těmto ženám byl podáván Aspirin v dávce 150 mg perorálně jedenkrát denně večer. Léčba byla zahájena v cca 12. týdnu, vždy však před 16. týdnem. Jak již bylo uvedeno, Aspirin pomáhá při zlepšování procesu placentace. Pokud je vývoj placenty dokončen v 16. týdnu, měla by léčba začít v době, kdy proces placentace probíhá, nikoli po jeho ukončení. Z tohoto důvodu je stanovení rizika rozvoje PE po 16. týdnu (např. v rámci screeningu vrožených vad plodu ve II. trimestru) zavádějící, protože účinnost preventivního podávání Aspirinu po 16. týdnu je nízká. Léčba byla ukončena před 36. týdnem z důvodů obav, že by Aspirin mohl způsobit krvácení do mozku nebo jiné hemoragické poruchy u plodu a novorozence.<sup>27,28</sup>

Aspirin podávaný od 12. do 36. týdne snížil výskyt PE před termínem o 62 %, časné PE před 34. týdnem o 82 % a PE před 32. týdnem téměř o 90 %. Dle očekávání nemělo podávání Aspirinu významný vliv na výskyt pozdní PE. Naopak největší účinek má Aspirin na rozvoj časné PE a téměř eliminuje její nejzávažnější formy



▲ **Obr. 2: Účinnost preventivního podávání Aspirinu na jednotlivé typy preeklampsie (PE).** Závažné formy časné PE (< 32. gestační týden), časná PE (< 34. gestační týden), PE před termínem (< 37. gestační týden) a PE v termínu (≥ 37. gestační týden). Upraveno dle Rolnik DL et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 A Ug 17;377(7):613-622.

(HELLP syndrom a formy rozvíjející se před 32. týdnem).<sup>27</sup> (Obr. 2)

### Závěr

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

kyseliny acetylsalicylové na prevenci rozvoje časné PE a jejich nejzávažnějších 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 vykazuje screening provedený dle metodiky FMF, založený na kombinaci materských, biofyzikálních a biochemických parametrů.

### LITERATURA

1. The Fetal Medicine Foundation; [www.fetal-medicine.com](http://www.fetal-medicine.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; Mar; 204(3): 193-201.
3. Figueras F, Gratacos E, Rial M, Gull I, Krofta L, Lubusky M, Rogelio CM, Mónica CL, Miguel MR, Socias P, Aleuanlli C, Cordero

- MCP. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomized controlled trial study protocol. *BMJ Open.* 2017, Jun 15; 7(6).
4. Vlk R, Procházka M, Měchurová A, Šimětka O, Janků P. Preeklampsie – od patofyziologie ke klinické praxi, 1. vyd. Praha: Maxdofr; 2015. ISBN 978-80-7345-460-9.
5. A transcript of Professor Kypros Nicolaides's

webcast, broadcast on April 24th 2018, First Trimester Prediction and Prevention of Preterm Pre-e(ol)-19cB80-7345-460-9.

5.rnJEPTE13 Tw/10(94(o)10(l)8-80-7.5(P)sb)39(.: Zr)19ht2



- including Africans. *Scand J Public Health*. 2005; 33(6): 409-11.
8. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan; 49(1): 7-9.
  9. Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res*. 2018 Feb 28; 7:242.
  10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr; 4(2): 105-45.
  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, Nov; 52(5): 873-80.
  13. Verlohren S. Author's reply re: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder. FOR: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder. *BJOG*. 2018 Mar; 125(4): 513-514.
  14. Thilaganathan B. Author's reply re: Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: AGAINST: Pre-eclampsia: the heart matters. *BJOG*. 2018 Mar; 125(4): 512-513.
  15. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. 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. Excellence. NIfHaC. CG107 NICE Guideline: Hypertension in Pregnancy. 2012.
  18. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan; 133(1):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 Jun; 51(6): 743-750.
  20. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(3): 171-8.
  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 Jan; 214(1): 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 Aug; 52(2): 186-195.
  23. Společný doporučený postup ČSKB ČLS JEP a SLG ČLS JEP: Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství. <http://www.cskb.cz/res/file/doporučení/2018/doporučení-7-5-2018-vidiSLG.pdf>
  24. A transcript of Professor Kypros Nicolaides's webcast: First Trimester Prediction and Prevention of Pre-term Pre-eclampsia, broadcast on April 24th 2018.
  25. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. 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 Jun 15; 110(5-6): 255-8.
  27. Rolnik DL et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-62.
  28. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014; 34: 642-8.



Nadace fetální medicíny (The Fetal Medicine Foundation) je registrovaná charita, jejímž cílem je zlepšit zdraví těhotných žen a jejich dětí prostřednictvím výzkumu a školení v oboru fetální medicíny.

Nadace s podporou mezinárodní skupiny odborníků zavedla vzdělávací program pro zdravotnické pracovníky i rodiče a řadu osvědčení o způsobilosti v různých aspektech fetální medicíny.

Více na <https://fetalmedicine.org/>

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) je profesionální organizace, která sdružuje porodnická a gynekologická sdružení z celého světa.

FIGO je oficiálním partnerem Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) a Organizace spojených národů (United Nations, UN).

Více na <https://www.who.org/>