



Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství

prof. MUDr. MAREK EUBUŠKÝ, Ph.D., MHA,¹ Mgr. LUCIE ROUBALOVÁ^{1,2}

¹ Porodnicko-gynekologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, ² 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.^{1,2}

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 %).^{3,4,5}

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**.⁶

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.⁷

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.^{8,9,10}

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. 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.^{11,12}

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.^{13,14,15,16}

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).

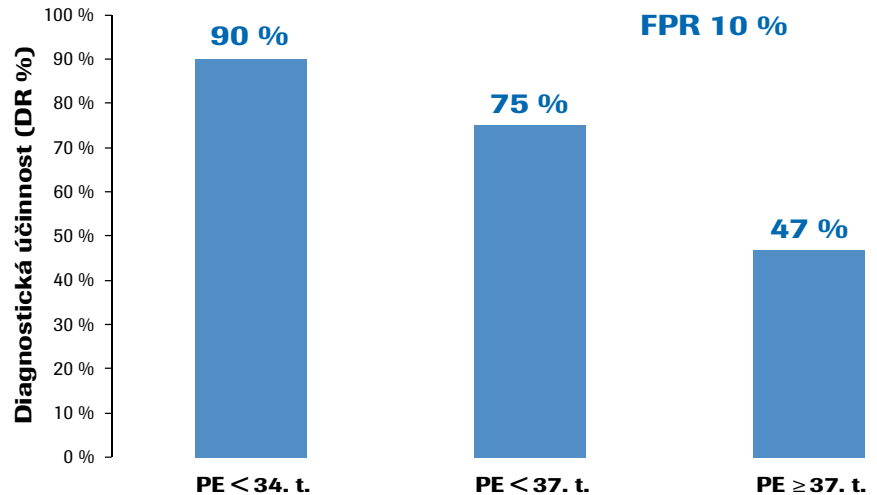
V jiných zemích, pokud doporučení existuje, je riziko PE hodnoceno na základě maternálních charakteristik a anamnestických rizikových faktorů.^{17,18} Dle výsledků studie SPREE je však diagnostická účinnost takto provedeného screeningu velmi nízká. Při 10% falešné pozitivitě byla diagnostická účinnost PE před termínem 40 % a pro PE v termínu pouze 26 %.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 (SW), 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 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 %.²¹ (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.²² (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.²³



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

▲ Tab. 1: Účinnost kombinovaného screeningu preeklampsie (PE) v I. trimestru těhotenství při hodnocení jednotlivých parametrů.

MAP – Middle Arterial Pressure (střední arteriální tlak); PAPP-A – Pregnancy Associated Plasma Protein-A (s těhotenstvím asociovaný plazmatický protein-A); UtA-PI – Uterine Artery Pulsatility Index (pulzatilní index v děložní tepně); PIGF – Placental Growth Factor (placentární růstový faktor).

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.e1-130.e12.

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 : 100.²² 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.²⁴

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.^{24,25}

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

Maternální parametry
Věk
Výška
Váha
Rasa
Chronická hypertenze
SLE + APS
IVF
PE v rodinné anamnéze
Diabetes mellitus
Počet předchozích porodů bez/s PE

▲ 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).

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.²⁶ Podávání antitrombotických léků založených na jiném principu (např. léky z řady nízkomolekulárních heparinů) nemá na prevenci placentárních onemocnění žádný vliv.

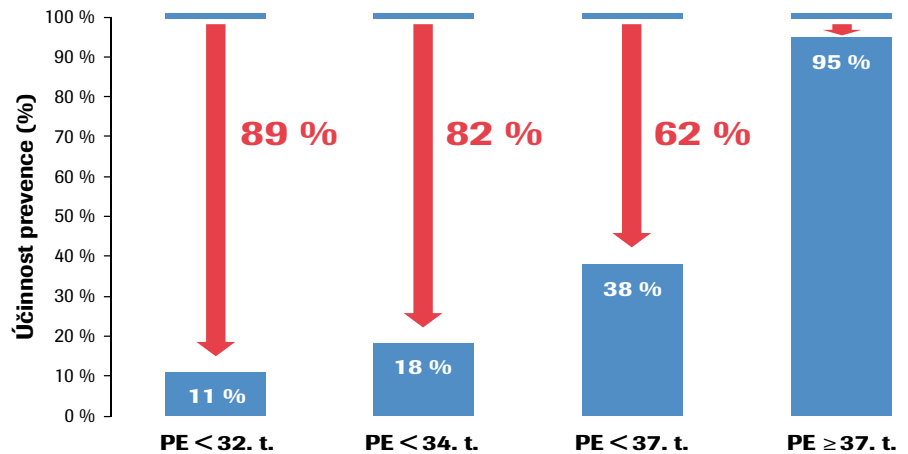
Studie ASPRE

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.^{27,28}

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 *AUg* 17;377(7):613-622.

(HELLP syndrom a formy rozvíjející se před 32. týdnem).²⁷ (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.



prof. MUDr. Marek Lubusky, Ph.D., MHA

Kontakt: www.lubusky.com

CENTRUM FETÁLNÍ MEDICÍNY, Porodnicko-gynekologická klinika, Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, tel.: +420 585 852 785, mobil: +420 606 220 644.

LITERATURA

1. *The Fetal Medicine Foundation; 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, Socías 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 Pre-term Pre-eclampsia.
6. Doporučený postup ČGPS ČLS JEP č.1/2019 sb.: Zásady dispenzární péče v těhotenství, <http://www.gynultrazvuk.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(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/>