



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



Prospektivní studie screeningu preeklampsie v 11.-13. gestačním týdnu

Sergiu Leahomschi, Pavel Calda

Centrum fetální medicíny
Gynekologicko-porodnická klinika 1.LF UK a VFN Praha

15. celostátní konference fetální medicíny
Homolka 2015

Prospektivní studie screeningu preeklampsie v 11.-13. gestačním týdnu a možnosti časně diagnostiky a prevence

zahájení 1/2014, n = 2036 těhotných (stav k 1.11.2014)

Cíl

- analýza efektivity preventivního podávání kyseliny acetylsalicylové těhotným s vysokým rizikem rozvoje časně preeklampsie v české populaci
- implementace dvoustupňového screeningu PE u těhotných s pozitivním prvotrimestrálním screeningem

Kritéria zařazení

- vitální intrauterinní gravidita
- jednočetné těhotenství
- gestační stáří 11+0 – 13+6 (CRL 45-84mm)

Metodika

9-10. týden: PAPP-A, PIGF (MoM)

11-13. týden: anamnéza, MAP (mean MoM), BMI, PI v aa. uterinae (mean PI MoM)

30-33. týden: anamnéza, MAP, PI v aa. uterinae

Prospektivní studie screeningu preeklampsie v 11.-13. gestačním týdnu a možnosti časné diagnostiky a prevence

zahájení 1/2014, n = 2036 těhotných (stav k 1.11.2014)

Výsledky (stav k 1.11.2014)

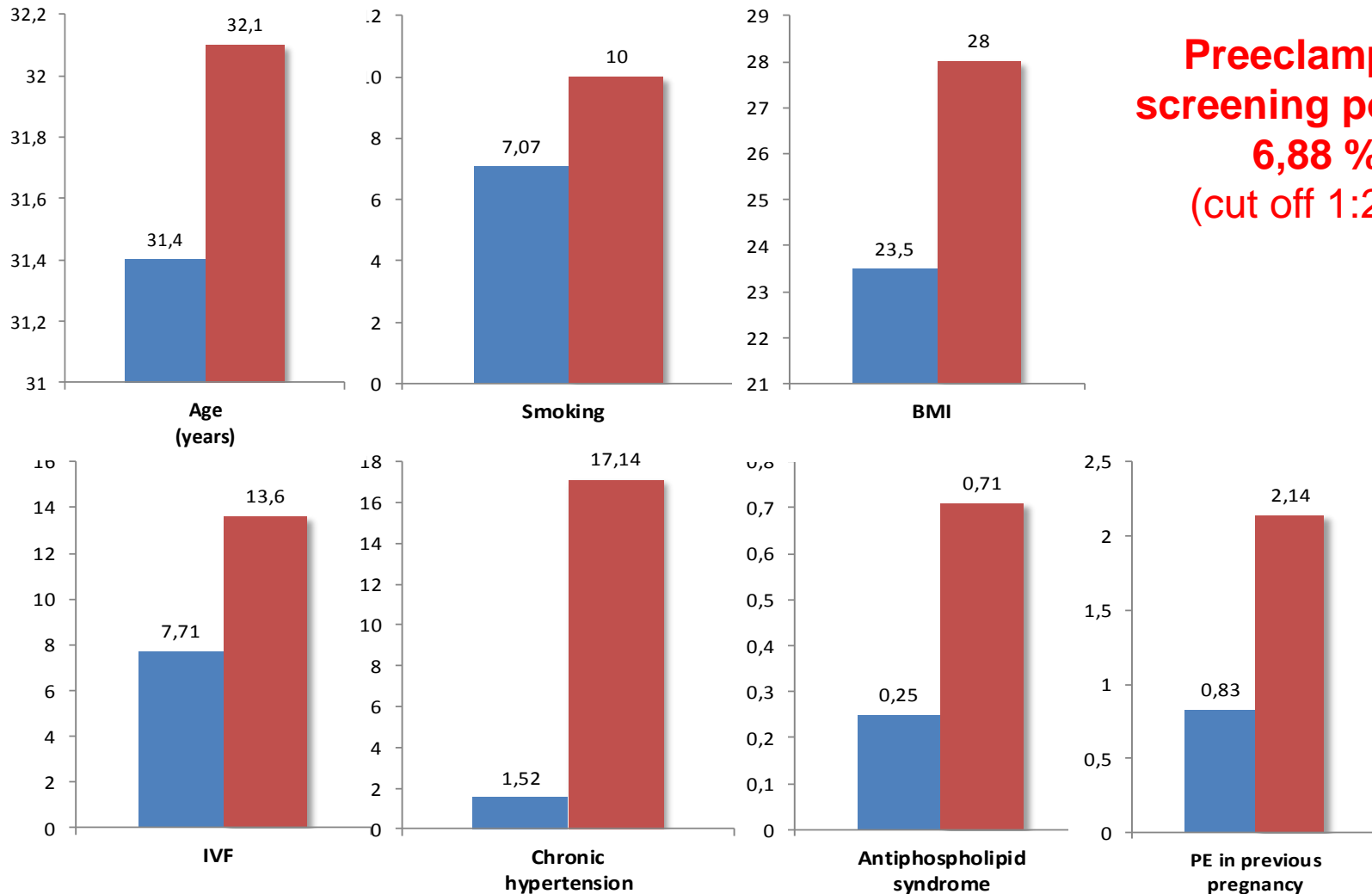
- **140 (6,88%)** těhotných s pozitivním screeninem na PE
- → doporučení užívání 100mg Anopyrinu p.o. denně aspoň do 34. gestačního týdne od konce prvního trimestru

Follow-up – t.č. v běhu

Porovnání charakteristik všech zařazených těhotných vůči těhotným s pozitivním screeninem PE (stav k 1.11.2014)

n = 2036 jednočetných těhotenství

ALL PE >1:200



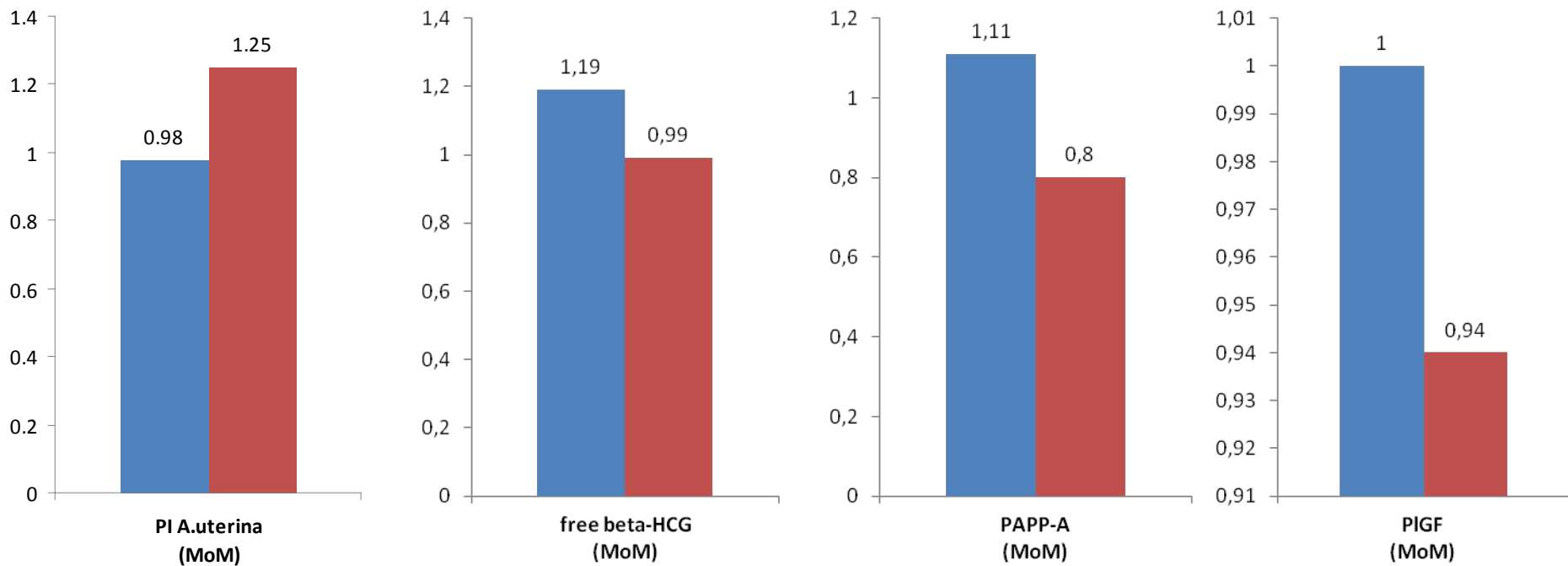
Preeclampsia screening positive 6,88 % (cut off 1:200)

Porovnání charakteristik všech zařazených těhotných vůči těhotným s pozitivním screeninem PE (stav k 1.11.2014)

n = 2036 jednočetných těhotenství

ALL PE >1:200

Preeclampsia screening
positive 6,88 %
(cut off 1:200)



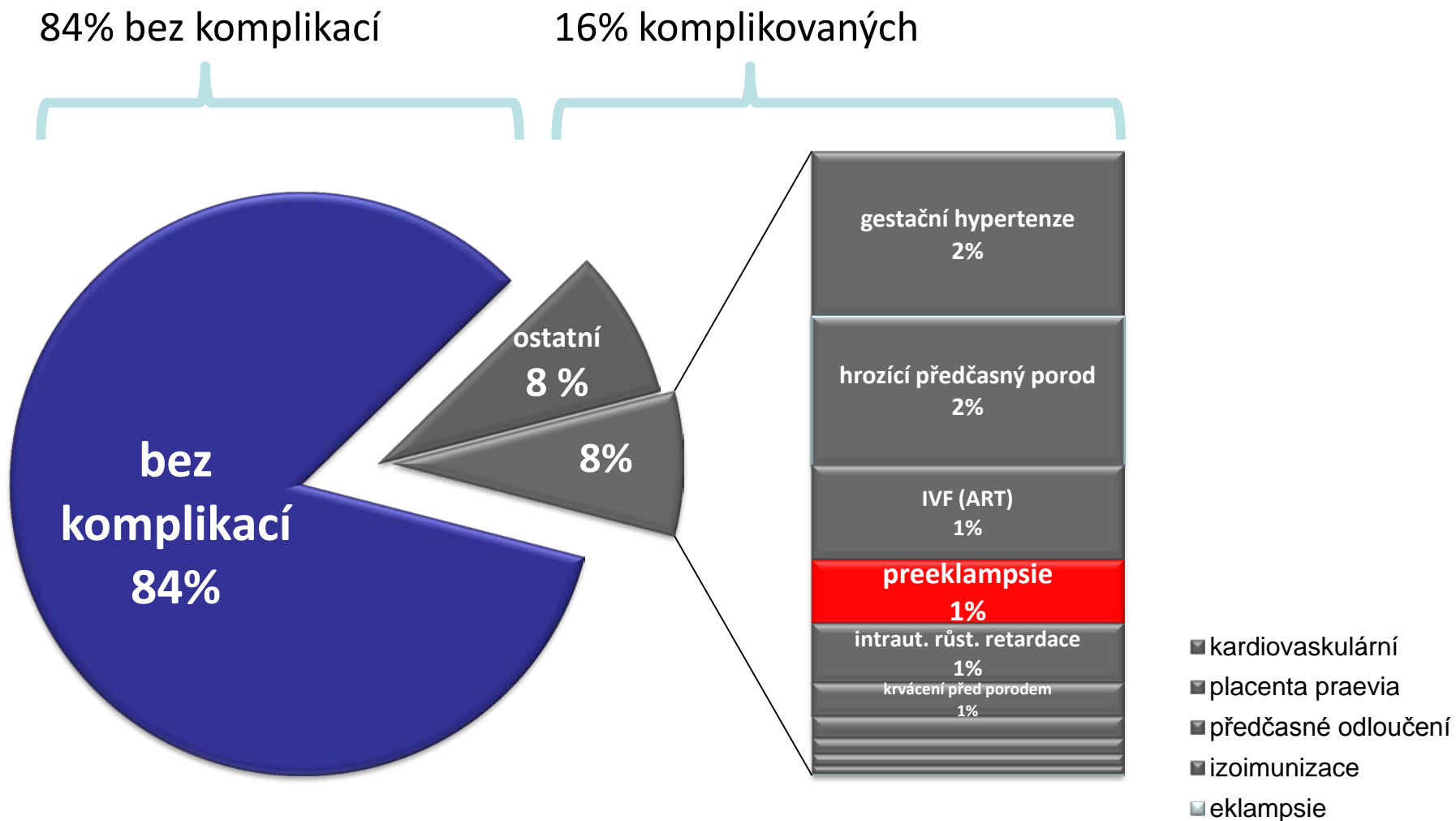


Diskuze

1. Je preeklampsie život ohrožující komplikací těhotenství s vysokou prevalencí v ČR?
2. Existuje vhodný prvotrimestrální screening PE?
3. Můžeme předejít rozvoji PE u rizikových těhotných v ČR?

Komplikace těhotenství

n=107 430



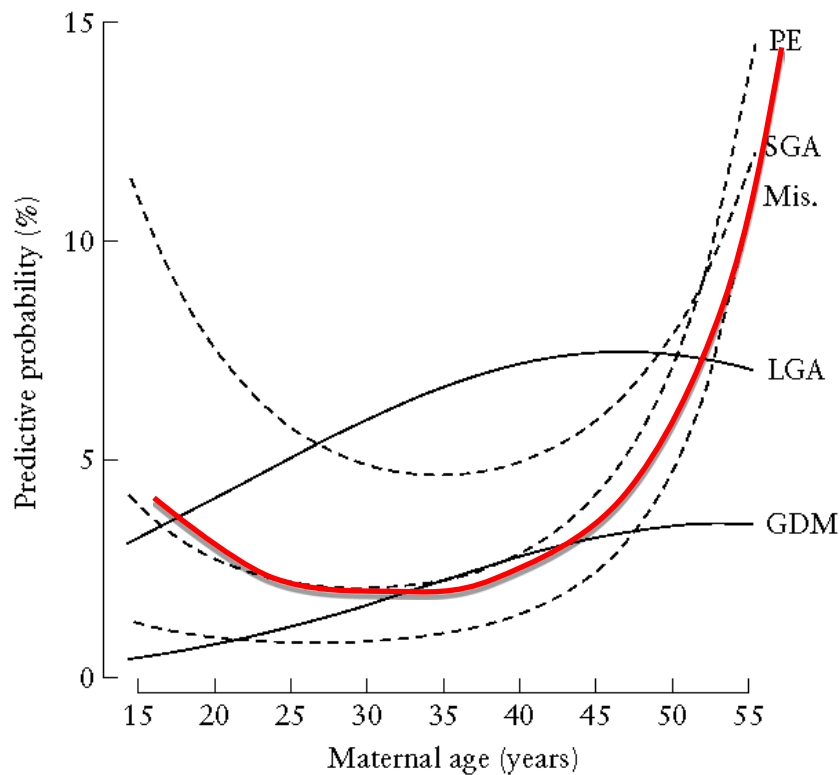
Charakteristika současné těhotenské populace

- Více než 18% těhotných je ve věku nad 35 let
- Většina žen má jen jedno dítě
- Rostoucí počet těhotenství počatých pomocí metod asistované reprodukce
- Ženy s vážnými zdravotními problémy
- Předčasné porody s 60% perinatální mortalitou
- *Snižující se kvalita těhotenské populace*

1. Je preeklampsie život ohrožující komplikací těhotenství s vysokou prevalencí v ČR?

Rizika komplikací v těhotenství stoupají s věkem rodiček

76158 těhotenství, UCL Hospital: cohort study



PREDICTIVE PROBABILITY OF

pre-eclampsia (PE)

small-for-gestational age (SGA) fetus

miscarriage (Mis.)

large-for-gestational age (LGA)

gestational diabetes mellitus (GDM)

2. Existuje vhodný prvotrimestrální screening preeklampsie?

FIRST TRIMESTER PREDICTIVE TESTS BY OBSTETRIC CONDITION

(all assume that maternal risk factor assessment has been included)

Disease risk stratification	First trimester predictive test	Likelihood of clinical suitability
Preeclampsia	Arterial stiffness/MAP	Yes
	Uterine artery Doppler	Yes
	Uterine artery Doppler + BP	Yes
	Uterine artery Doppler + PIGF	Yes
	Uterine artery Doppler + BP + PAPP-A	Yes
	Biomarker	
	PIGF alone	Possible
	PAPP-A alone	No
	PAPP-A + Inhibin A + PIGF	Yes
	3D ultrasound studies	No
Fetal growth restriction	Uterine artery Doppler	Yes
	Biomarker	
	PIGF	No
	PAPP-A	No
	3D ultrasound studies	
Spontaneous preterm birth	Transvaginal cervical length	Yes
Stillbirth	None	No
Gestational diabetes mellitus	Glucose tolerance test	Yes

2. Existuje vhodný prvotrimestrální screening preeklampsie?

Detekční účinnost preeklampsie vyžadující porod před 34, 37 a 42 týdnem
(při falešné pozitivitě 5%, 95% konfidenční interval)

	Detection rate (%) (95% CI)			
	FPR (%)	PE < 34 week	PE < 37 week	PE < 42 week
Maternal characteristics	5	36 (30–43)	33 (29–37)	29 (27–32)
PAPP-A	5	44 (37–50)	37 (33–41)	32 (29–34)
PIGF	5	59 (53–66)	41 (37–45)	29 (27–32)
PAPP-A and PIGF	5	60 (54–67)	43 (39–47)	30 (28–33)
MAP	5	58 (52–65)	44 (40–48)	37 (35–40)
Ut-PI	5	59 (53–66)	40 (36–44)	31 (29–34)
MAP and Ut-PI	5	80 (74–85)	55 (51–59)	35 (33–37)
MAP, Ut-PI and PAPP-A	5	82 (76–86)	53 (48–57)	36 (34–39)
MAP, Ut-PI and PIGF	5	87 (82–91)	61 (57–65)	38 (35–40)
MAP, Ut-PI, PAPP-A and PIGF	5	93 (89–96)	61 (57–65)	38 (35–40)

PE, preeclampsia; FPR, false positive rate; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; PIGF, placental growth factor; MAP, mean arterial pressure; Ut-PI, uterine artery pulsatility index

Leona C. Poon and Kypros H. Nicolaidis Prenatal Diagnosis 2014

Komentář:

- pozitivní predikční hodnota tohoto screeningu je <10%
- studie byly provedené na heterogenní skupině těhotných s různým rizikem hypertenzních poruch v těhotenství a preeklampsie

Dvoustupňová strategie identifikace těhotných s rizikem PE

11.–13. gestační týden

mateřské faktory, MAP, PI aa. uterinae, PIGF, PAPP-A

predikce časně PE

možnost profylaxe kyselinou acetylsalicilovou 100-150 mg s počátkem před 16. gestačním týdnem

30.–33. gestační týden

mateřské faktory, MAP, PI aa. uterinae

90% predikce PE (FPR 5%) vyžadující porod během/nebo po 34. gestačním týdnem

plánování antihypertenzní terapie a včasného porodu

Screening PE u dvojčetných gravidit

- malý počet studií
- malé soubory v individuálních studiích
- Rozdíl PI v AU:

gemini < singletons

PE > nonPE, PE < nonPE

monochoriati = bichoriati, monochoriati > bichoriati

- MAP

gemini = singletons

PE > nonPE

monochoriati = bichoriati

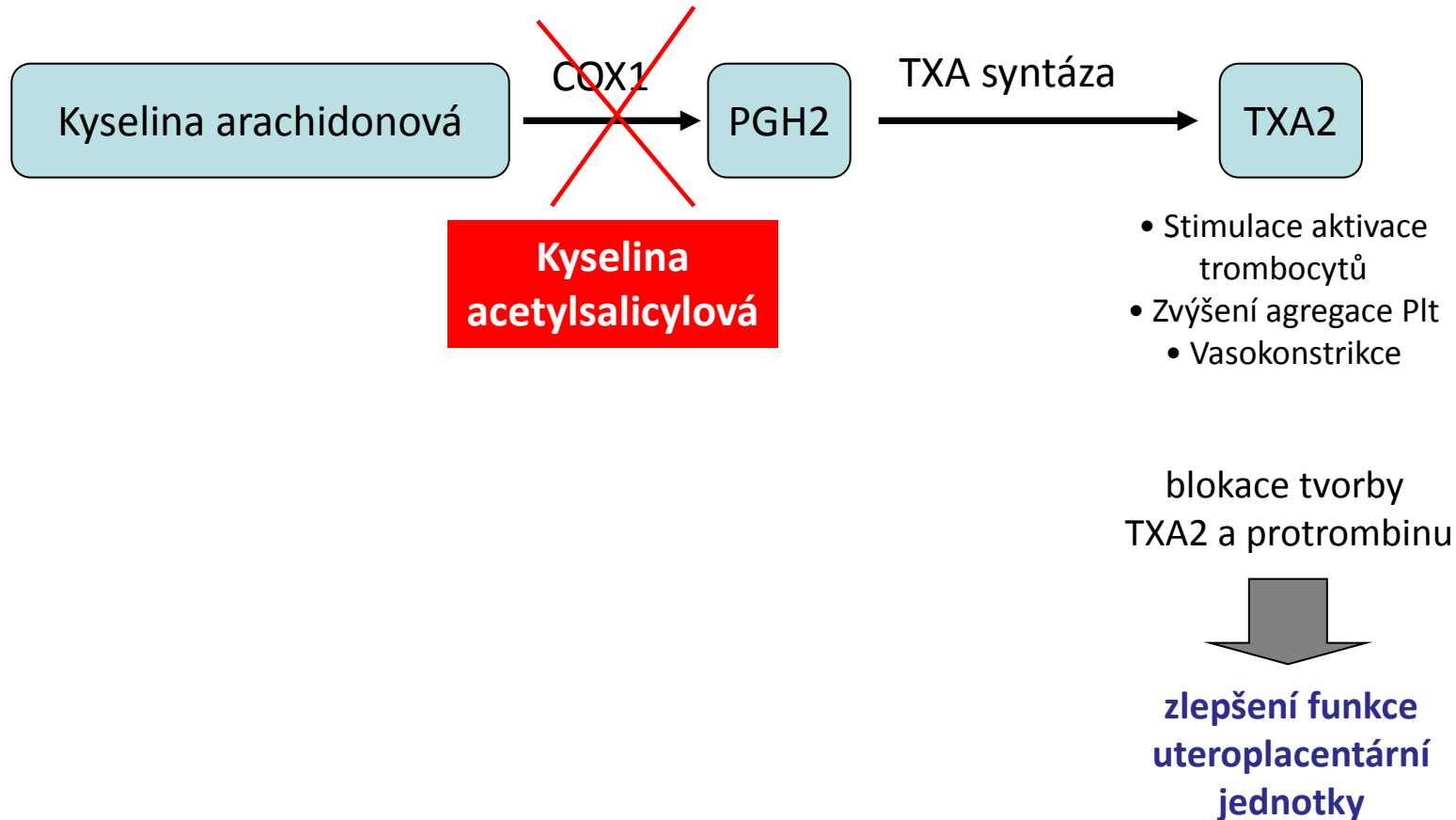
- Vliv chorionicity na rozvoj střední a pozdní PE

monochoriati < bichoriati

Potřeba větších studií

V.s. nutná úprava MoM PI v AU u dvojčetných gravidit

Terapeutický cíl: zlepšení funkce uteroplacentární jednotky



Rysy současné prevence PE

Účinnost

Podání aspirinu před 16. gestačním týdnem:

50% snížení celkového rizika PE, 80% snížení střední PE

Bezpečnost

nezvyšuje rizika: abnormalit plodu, krvácení v těhotenství včetně abrupce placenty, antenatálního uzávěru Botallovy dučeje, intraventrikulárního krvácení

Doba užívání

zahájení – před 16. gestačním týdnem, **ukončení** – ? (alespoň do 34. gestačního týdne)

Dávkování

? (nízké dávky, ale min. 100-150mg/d)

CAVE: non-responders = “aspirinová rezistence” – vyšší dávky ve vyšších gestačních týdnech

Otázky současné prevence PE aspirinem

- malý počet studií
- malé soubory v individuálních studiích
- ASPRE – multicentrická randomizována dvojitě slepá studie – výsledky duben 2015
- Alergie na aspirin – alternativně LMWH (Gris et al 2011)
- Gemini (dávkování)

Závěr

1. Je preeklampsie život ohrožující komplikací těhotenství s vysokou prevalencí v ČR?

- prevalence těžké preeklampsie je nízká (lze předpokládat vzestup)
- následky vážné

2. Existuje vhodný prvotrimestrální screening preeklampsie?

- ano (nízká pozitivní prediktivní hodnota)
- vhodné doplnit screeningem v II./III. trimestru pro lepší klinické využití
- otázka dvojčat

3. Můžeme předejít rozvoji PE u rizikových těhotných v ČR?

- ano
- současná data vycházejí z malého počtu studií na malých souborech



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



Děkuji Vám za pozornost

sergiu.leahomschi@gmail.com

calda@actualgyn.com



1. Je preeklampsie život ohrožující komplikací těhotenství s vysokou prevalencí v ČR?

- ➔ prevalence těžké preeklampsie je nízká
- ➔ důsledky vážné
- ➔ předpoklad vzrůstu prevalence

Existují klinicky použitelné biochemické markery preeklampsie v I. trimestru ?

A disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12)	Foetal RNA	Placental protein 13
Activin-A	Free foetal haemoglobin	Plasminogen activator inhibitor-2
Adiponectin	Fibronectin	Platelet activation
Adrenomedullin	Genetic markers	Platelet count
Alpha fetoprotein	Haptoglobin	Pregnancy associated plasma protein-A
Alpha-1-microglobulin	Haematocrit	Prostacyclin
Ang-2 angiopoietin-2	Homocysteine	Relaxin
Antiphospholipid antibodies	Human chorionic gonadotropin	Resistin
Antithrombin III	Human placental growth hormone	
Atrial natriuretic peptide		
Beta-2-microglobulin		
C-reactive protein	Insulin-like growth factor binding protein	Soluble fms-like tyrosine kinase
Calcium	Insulin resistance	Thromboxane
Cellular adhesion molecules	Isoprostanes	Thyroid function
Circulating trophoblast	Microtransferrinuria	Total proteins
Corticotropin release hormone	N-acetyl- β -glucosaminidase	Transferrin
Cytokines	Neurokinin B	Tumour necrosis factor receptor-1
Dimethylarginine (ADMA)	Neuropeptide Y	Uric acid
Endothelin	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	Urinary calcium to creatinine ratio
L-arginine	Lipocalin	Urinary kallikrein
Estriol	P-selectin	Vascular endothelial growth factor
Ferritin	Pentraxin 3	Visfatin
Foetal DNA	Placenta growth factor	Vitamin D

Více než 200 potenciálních biomarkerů

1. Existuje vhodný *druhotrimestrální* screening preeklampsie?

Clin Chem Lab Med. 2014 Aug;52(8):1169-78.

Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in mid-pregnancy as a predictor of preterm preeclampsia in asymptomatic pregnant women.

Forest JC, Thériault S, Massé J, Bujold E, Giguère Y.

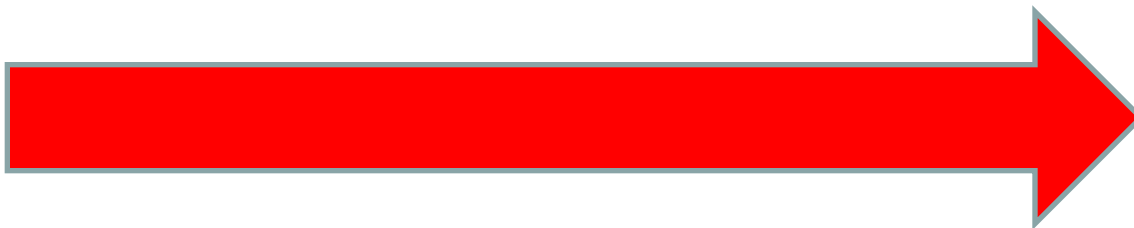
7929 asymptomatických těhotných v II. trimestru (20-32 týden):
111 preeklampsie a 69 gestační hypertenze x 338 normotenzních

Hlavní sledované parametry:

Efektivita predikce pomocí sFlt-1/PlGF-ratio
časná (<32 týden) a střední PE (32-37 týden)

Výsledky:

- časná preeklampsie: **senzitivita 88,9%** (FPR 10%, PPV 1,5%)
- skupina 26-32 týden: **specificita 100%**, časná PE 85,7%, střední PE 65,2%



Charakteristika současného screeningu PE

- Detekce pomocí jediného predikčního parametru není možná
- Cesta multivariabilních algoritmů (kombinace prenatálních rizik, klinických parametrů, biofyzikálních a biochemických markerů)
- Populační variabilita (geografická, nízko/vysokorizikové populace)
- **Nízká prevalence PE → nízká pozitivní predikční hodnota**
- **Dvoustupňová strategie identifikace těhotných s rizikem PE**



sFlt-1/PlGF poměr

- dobrý druhotrimestrální prediktor časně a střední PE
- při nízké prevalenci časně PE v populaci se snižuje pozitivní prediktivní hodnota a jeho smysluplné klinické použití

A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11–13 weeks in a Scandinavian population

RAGNHILD B. SKRÅSTAD^{1,2}, GUNHILD G. HOV³, HARM-GERD K. BLAAS^{1,2}, PÅL R. ROMUNDSTAD⁴ & KJELL Å. SALVESEN^{2,5}

Střední a vysoké riziko PE: nulipary, nebo pozitivní anamnéza PE/GH

579 těhotných

541 nulipar, 38 multipar

Hlavní sledované parametry:

Predikce PE, těžké PE a gestační hypertenze

Použití kombinovaného modelu (FPR 10%):

- 62% těžká preeklampsie
- 39% preeklampsie
- 43% gestační hypertenze

Závěr:

Prvotrimestrální screening hypertenzních poruch těhotenství je proveditelný ale nemusí být efektivní

1. Existuje vhodný prvotrimestrální screening preeklampsie?

- ANO, ale nízká pozitivní prediktivní hodnota
- vhodné doplnit screeningem v II./III. trimestru

2. Můžeme předejít rozvoji PE u rizikových těhotných v ČR?

- ANO
- ALE: současná data vycházejí z malého počtu studií provedených na malých souborech