

Iniciativa Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) pro preeklampsii (PE): Pragmatický průvodce screeningem v prvním trimestru a prevencí

Liona C. Poon¹, Andrew Shennan², Jonathan A. Hyett³, Anil Kapur⁴, Eran Hadar⁵, Hema Divakar⁶, Fionnuala McAuliffe⁷, Fabricio da Silva Costa⁸, Peter von Dadelszen², Harold David McIntyre⁹, Anne B. Kihara¹⁰, Gian Carlo Di Renzo¹¹, Roberto Romero¹², Mary D'Alton¹³, Vincenzo Berghella¹⁴, Kypros H. Nicolaides¹⁵

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR.

²Department of Women and Children's Health, School of Life Course Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK.

³Discipline of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia.

⁴World Diabetes Foundation, Bagsvaerd, Denmark.

⁵Helen Schneider Hospital for Women, Rabin Medical Center, Petah Tikva, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

⁶Divakars Speciality Hospital, Bangalore, India.

⁷Department of Obstetrics and Gynecology, The National Maternity Hospital, Dublin, Ireland.

⁸Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁹University of Queensland Mater Clinical School, Brisbane, QLD, Australia.

¹⁰African Federation of Obstetrics and Gynaecology, Khartoum, Sudan.

¹¹Center of Perinatal and Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy.

¹²Perinatology Research Branch, Division of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, Detroit, MI, USA.

¹³Society for Maternal-Fetal Medicine, Washington, DC, USA.

¹⁴Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.

¹⁵Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital London, London, UK

Shrnutí

Preeklampsie (PE) je multisystémové onemocnění, které obvykle postihuje 2-5 % těhotných žen a je jednou z hlavních příčin mateřské a perinatální morbidity a mortality, zejména pokud se jedná o časný začátek onemocnění. Na celém světě na tuto poruchu každoročně zemře 76 000 žen a 500 000 dětí. Kromě toho jsou ženy v zemích s nízkými zdroji vystaveny vyššímu riziku vzniku PE než ženy v zemích s vysokými zdroji.

Ačkoli úplné pochopení patogeneze PE zůstává nejasné, současná teorie předpokládá dvoufázový proces. První fáze je způsobena mělkou invazí trofoblastu, která vede k nedostatečné remodelaci spirálních arterií. Předpokládá se, že to vede k druhé fázi, která zahrnuje odpověď matky na endoteliální dysfunkci a nerovnováhu mezi angiogenními a antiangiogenními faktory, což vede ke klinickým příznakům poruchy.

Přesná předpověď a jednotná prevence nám stále uniká. Snaha o účinnou predikci PE v prvním trimestru těhotenství je podněcována snahou identifikovat ženy s vysokým rizikem vzniku PE, aby mohla být dostatečně brzy zahájena potřebná opatření ke zlepšení placentace, a tím zabránit nebo alespoň snížit četnost jejího výskytu. Rovněž identifikace "rizikové" skupiny umožní přizpůsobení prenatální péče, které umožní předvídat a rozpoznat nástup klinického syndromu a včas jej zvládnout.

PE byla dříve definována jako výskyt hypertenze doprovázené významnou proteinurií po 20. týdnu těhotenství. V poslední době byla definice PE rozšířena. Nyní je mezinárodně uznávanou definicí PE definice navržená Mezinárodní společností pro studium hypertenze v těhotenství (ISSHP).

Podle ISSHP je PE definována jako systolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 mmHg při nejméně dvou příležitostech měřených v rozmezí čtyř hodin u dříve normotenzních žen a je doprovázena ≥ 1 z následujících nově vzniklých stavů ve 20. týdnu těhotenství nebo později:

- i. proteinurie (tj. ≥ 30 mg/mol proteinu:kreatininu; ≥ 300 mg/24 hod.; nebo $\geq 2+$ dipstick);
- ii. důkaz jiné orgánové dysfunkce matky, včetně: akutního poškození ledvin (kreatinin ≥ 90 μ mol/l; 1 mg/dl), poškození jater (zvýšené transaminázy, např. alaninaminotransferáza nebo aspartátaminotransferáza >40 IU/l) s bolestmi v pravém horním kvadrantu nebo v epigastriu nebo bez nich, neurologické komplikace (např. eklampsie, změna mentálního stavu, slepota, mozková mrtvice, klonus, silné bolesti hlavy a přetrvávající skotomata zraku) nebo hematologické komplikace (trombocytopenie - počet trombocytů $< 150\,000/\mu$ l, diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolýza) nebo
- iii. uteroplacentární dysfunkce (např. omezení růstu plodu, abnormální dopplerovská analýza tvaru vlny pupečnickové tepny nebo narození mrtvého plodu).

Je dobře známo, že se vznikem PE je spojena řada rizikových faktorů matky: pokročilý věk matky, nulliparita, předchozí výskyt PE, krátké a dlouhé mezidobí mezi těhotenstvími, používání metod asistované reprodukce, výskyt PE v rodině, obezita, afrokaribský a

jihoaasijský rasový původ, komorbidní onemocnění včetně hyperglykémie v těhotenství, již existující chronická hypertenze, onemocnění ledvin, autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndrom. Tyto rizikové faktory byly popsány různými odbornými organizacemi pro identifikaci žen s rizikem PE, nicméně tento přístup ke screeningu je pro účinnou predikci PE nedostatečný.

PE lze rozdělit na:

- i. časnou PE (s porodem v <34+0 týdnu těhotenství);
- ii. předtermínovou PE (s porodem v <37+0 týdnu těhotenství);
- iii. pozdní PE (s porodem v ≥34+0 týdnu těhotenství);
- iv. termínovou PE (s porodem v ≥37+0 týdnu těhotenství).

Tyto subklasifikace se vzájemně nevylučují. Časná PE je spojena s mnohem vyšším rizikem krátkodobé i dlouhodobé mateřské a perinatální morbidity a mortality.

Porodníci, kteří se starají o ženy s předčasnou PE, stojí před úkolem najít rovnováhu mezi potřebou dosáhnout zralosti plodu v děloze a riziky, která pro matku a plod další pokračování těhotenství představuje. Tato rizika zahrnují progresi eklampsie, rozvoj abrupce placenty a HELLP syndromu. Na druhé straně je předčasný porod spojen s vyšší neonatální mortalitou a morbiditou v důsledku nízké porodní hmotnosti (SGA), trombocytopenie, bronchopulmonální dysplazie, dětské mozkové obrny a zvýšeného rizika různých chronických onemocnění v dospělosti, zejména diabetu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění a obezity. Ženy, které prodělaly PE, se mohou v pozdějším věku potýkat i s dalšími zdravotními problémy, neboť tento stav je spojen se zvýšeným rizikem úmrtí na budoucí kardiovaskulární onemocnění, hypertenzi, cévní mozkovou příhodu, poruchu funkce ledvin, metabolický syndrom a cukrovku. Očekávaná délka života žen, u nichž se předčasně vyvinula PE, se zkracuje v průměru o 10 let.

Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) svolala mezinárodní odborníky, aby prodiskutovali a zhodnotili současné poznatky o tomto tématu a vypracovali dokument, který by formuloval problémy a navrhl klíčová opatření k řešení zdravotní zátěže způsobené PE.

Cílem FIGO, jak je uvedeno v tomto dokumentu, je 1) zvýšit povědomí o souvislostech mezi PE a špatnými mateřskými a perinatálními výsledky, jakož i o budoucích zdravotních rizicích pro matku a potomky, a požadovat jasné definovaný globální zdravotní program pro řešení tohoto problému a 2) vytvořit konsenzuální dokument, který poskytne návod pro screening a prevenci předčasného PE v prvním trimestru, a šířit a podporovat jeho používání.

Dokument je založen na vysoce kvalitních důkazech a popisuje současné celosvětové standardy pro screening a prevenci předčasné PE v prvním trimestru, které jsou v souladu s doporučeními FIGO pro správnou klinickou praxi pro screening a prevenci preeklampsie v prvním trimestru u jednočetného těhotenství. ¹

Poskytuje nejlepší a nejpragmatičtější doporučení podle míry přijatelnosti, proveditelnosti a možnosti implementace, která mají potenciál přinést nejvýznamnější dopad v podmínkách odlišných finančních zdrojů. Jsou zde uvedeny návrhy pro různá regionální a ekonomická

prostředí na základě jejich finančních, lidských a infrastrukturních zdrojů, jakož i priority výzkumu, které mají překlenout současnou mezeru ve znalostech a důkazech.

Pro řešení problematiky PE doporučuje FIGO následující:

Zaměření na veřejné zdraví: Měla by být věnována větší mezinárodní pozornost preeklampsii a souvislosti mezi zdravím matek a nepřenosnými nemocemi (NCD) v agendě cílů udržitelného rozvoje. Prioritou by měla být opatření v oblasti veřejného zdraví zaměřená na zvýšení informovanosti, dostupnosti a přijatelnosti prekoncepčního poradenství a prenatálních a postnatálních služeb pro ženy v reprodukčním věku. Je třeba vyvinout větší úsilí o zvýšení povědomí o výhodách včasných prenatálních návštěv zaměřených na ženy v reprodukčním věku, zejména v rozvojových zemích.

Univerzální screening: Všechny těhotné ženy by měly být vyšetřeny na předčasnou PE během časného těhotenství kombinovaným testem v prvním trimestru s rizikovými faktory a biomarkery matky jako jednokrokový postup. Kalkulačka rizik je k dispozici zdarma na adrese

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

FIGO vyzývá všechny země a své členské asociace, aby přijaly a podporovaly strategie k zajištění tohoto cíle. Nejlepší kombinovaný test je ten, který zahrnuje rizikové faktory matky, měření středního arteriálního tlaku (MAP), sérového placentárního růstového faktoru (PLGF) a indexu pulzatility děložní tepny (UTPI). Tam, kde není možné měřit PLGF a/nebo UTPI, by měl být základním screeningovým testem kombinace mateřských rizikových faktorů s MAP, a nikoli samotné mateřské rizikové faktory. Pokud je při rutinním prvotrimestrálním screeningu aneuploidii plodu měřen plazmatický protein A (PAPP-A) spojený s těhotenstvím v mateřském séru, může být výsledek zahrnut do hodnocení rizika PE. Odchyłky od úplného kombinovaného testu by vedly ke snížení efektivity screeningu. Žena je považována za vysoce rizikovou, pokud je riziko 1 ze 100 na základě kombinovaného testu v prvním trimestru s rizikovými faktory matky, MAP, PLGF a UTPI.

Kontingenční screening: Tam, kde jsou zdroje omezené, lze zvážít rutinní screening předčasné PE mateřskými faktory a MAP u všech těhotenství a vyhrazení měření PLGF a UTPI pro podskupinu populace, vybrané na základě rizika odvozeného ze screeningu mateřskými faktory a MAP.

Profylaktická opatření: Po prvotrimestrálním screeningu předčasné PE by ženy identifikované jako vysoce rizikové měly dostávat profylaxi aspirinem počínaje 11.–14.+6. týdnem těhotenství v dávce ~150 mg, která se užívá každý večer až do 36. týdne těhotenství, nebo do doby porodu nebo diagnózy PE. Nízké dávky aspirinu by neměly být předepisovány všem těhotným ženám. U žen s nízkým příjmem vápníku (< 800 mg/den) může buď náhrada vápníku (≤1 g elementárního vápníku/den) nebo suplementace vápníku (1,5 g-2 g elementárního vápníku/den) snížit riziko časně i pozdní PE.

Klíčová slova

První trimestr; Predikce; Prevence; Nepřenosné nemoci; Preeklampsie; Střední arteriální tlak; Placentární růstový faktor; Pulzatilní index děložní tepny

Synopse

U žen, které byly screeningem v prvním trimestru identifikovány jako ženy s vysokým rizikem předčasné preeklampsie, by měla být léčba aspirinem 150 mg denně večer zahájena mezi 11.–14. a trvat do 36. týdne těhotenství.

Cílová skupina iniciativy FIGO o preeklampsii

Tento dokument je určen mnoha zainteresovaným stranám s cílem upozornit na problematiku PE, která je sice preventabilní, ale častou a potenciálně život ohrožující komplikací těhotenství s vážnými důsledky pro matky i potomky. Tento dokument navrhuje vytvořit globální rámec pro opatření v oblasti včasného screeningu a prevence PE.

Cílovou skupinou jsou:

Poskytovatelé zdravotní péče: Všichni, kteří jsou kvalifikováni pro péči o těhotné ženy a novorozence, ale zejména ti, kteří jsou zodpovědní za screening vysoce rizikových žen (porodníci, specialisté na mateřskou a fetální medicínu, internisté, pediatři, neonatologové, praktičtí/rodinní lékaři, porodní asistentky, zdravotní sestry, lékaři s rozšířenou praxí, dietologové, farmaceuti, komunitní zdravotničtí pracovníci, laboranti atd.).

Organizace a poskytovatelé zdravotní péče: vlády, federální a státní zákonodárci; organizace pro řízení zdravotní péče (HMO); organizace zdravotního pojištění; mezinárodní rozvojové agentury a nevládní organizace.

Profesní organizace: mezinárodní, regionální a národní profesní organizace porodníků a gynekologů; internistů; rodinných lékařů; pediatrů; neonatologů; a celosvětové národní organizace zabývající se péčí o těhotné ženy s PE.

Hodnocení kvality důkazů a klasifikace síly doporučení

Při hodnocení kvality důkazů a stupňování síly doporučení se dokument řídí terminologií navrženou pracovní skupinou Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ([http:// www.gradeworkinggroup.org/](http://www.gradeworkinggroup.org/)). Tento systém používá konzistentní jazyk a grafické popisy síly a kvality doporučení a důkazů, na nichž jsou založena. Silná doporučení jsou označena číslem 1 a podmíněná (slabá) doporučení číslem 2. Pro kvalitu důkazů se používají křížkem vyplněné kroužky: ⊕○○○ označuje důkazy velmi nízké

kvality; ⊕⊕○○ nízké kvality; ⊕⊕⊕○ střední kvality; a ⊕⊕⊕⊕ vysoce kvalitní důkazy (tabulky 1 a 2).

Tab. 1: Interpretace silných a podmíněných (slabých) doporučení podle GRADE ^{a,b}

Implikace	Silné doporučení formulované jako "doporučujeme"	Podmíněné (slabé) doporučení formulované jako "navrhujeme"
Pro pacienty	Téměř všichni pacienti v této situaci by přijali doporučený postup. Formální rozhodovací pomůcky nejsou potřeba k tomu, aby pacientům pomáhaly činit rozhodnutí v souladu s jejich hodnotami a preferencemi.	Většina pacientů by v této situaci navrhovaný postup přijala.
Pro lékaře	Podle pokynů by provedení doporučeného opatření mohlo být použito jako kritérium kvality nebo ukazatel výkonnosti, pokud pacient neodmítne.	Rozhodovací pomůcky mohou pacientům pomoci učinit rozhodnutí o řízení v souladu s jejich hodnotami a preferencemi.
Pro tvůrce politik	Doporučení může být ve většině situací převzato jako politika	Zúčastněné strany musí o návrhu diskutovat.

a

Přetištěno se svolením American Thoracic Society. ©2019 Americká hrudní společnost. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. Jakési oficiální prohlášení ATS: hodnocení kvality důkazů a síly doporučení v pokynech a doporučeních ATS. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:605–614.

b

Před přijetím doporučení musí být do rozhodovacího procesu zapojeni jak pečovatelé, tak příjemci péče.

Tab.2.: Interpretace úrovně kvality důkazů podle GRADE ^a

Úroveň evidence	Definice
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Jsme si velmi jisti, že skutečný účinek odpovídá odhadovanému účinku.
Střední ⊕⊕⊕○	Jsme si středně jisti odhadovaným účinkem. Skutečný účinek se obecně blíží odhadovanému účinku, ale může se mírně lišit.
Nízká ⊕⊕○○	Naše důvěra v odhadovaný účinek je omezená. Skutečný účinek se může podstatně lišit od odhadovaného účinku.
Velmi nízká ⊕○○○	Odhadovanému účinku věříme jen velmi málo. Skutečný účinek se bude pravděpodobně podstatně lišit od odhadovaného účinku.

a

Převzato se svolením Balshem et al. Pokyny GRADE: 3. Hodnocení kvality důkazů. J Clin Epidemiol 2011; 64:401–6.

Preeklampsie - kontext, definice, rizikové faktory, mateřská a perinatální morbidita a mortalita spojená s preeklampií

Úvod

Preeklampsie (PE) je multisystémová porucha v těhotenství, která byla dříve definována výskytem hypertenze doprovázené významnou proteinurií po 20. týdnu těhotenství. V poslední době byla definice PE rozšířena.²⁻⁵ PE obvykle postihuje 2-5 % těhotných žen a je jednou z hlavních příčin mateřské a perinatální morbidity a mortality, zejména pokud se jedná o onemocnění s časným začátkem.^{6,7} Na celém světě na tuto poruchu každoročně umírá 76 000 žen a 500 000 dětí.⁸ Ženy v zemích s nízkými zdroji jsou navíc vystaveny vyššímu riziku vzniku PE než ženy v zemích s vysokými zdroji.

PE lze rozdělit na

1. časnou PE (s porodem v <34+0 týdnu těhotenství);
2. předtermínovou PE (s porodem v <37+0 týdnu těhotenství);
3. pozdní PE (s porodem v ≥34+0 týdnu těhotenství);
4. termínovou PE (s porodem v ≥37+0 týdnu těhotenství).

Tyto subklasifikace se vzájemně nevylučují. Časná PE je spojena se značným rizikem krátkodobé i dlouhodobé mateřské a perinatální morbidity a mortality.^{9,10}

Ačkoli úplné pochopení patogeneze zůstává nejasné, současná teorie předpokládá dvoufázový proces; první fáze je způsobena mělkou invazí trofoblastu, která vede k nedostatečné remodelaci spirálních arterií.¹¹⁻¹³ Předpokládá se, že to vede k druhé fázi, která zahrnuje reakci matky na endoteliální dysfunkci a nerovnováhu mezi angiogenními a antiangiogenními faktory, což vede ke klinickým příznakům poruchy.¹¹⁻¹³ U pozdního začátku onemocnění je placenta obvykle normální, avšak požadavky feto-placenty převyšují nabídku, což vede k reakci placenty, která spouští klinický fenotyp. Zatímco placenta hraje při vzniku PE zcela jistě zásadní roli, přibývá důkazů, že na vzniku poruchy se může významně podílet i kardiovaskulární systém matky.¹⁴

Přestože se znalosti o komplexní patofyziologii PE zlepšují, přesná predikce a jednotná prevence nám stále uniká. Snaha o účinnou predikci PE v prvním trimestru těhotenství je podněcována snahou identifikovat ženy, u nichž je vysoké riziko vzniku PE, aby bylo možné včas zahájit nezbytná opatření ke zlepšení placenty a snížení prevalence tohoto onemocnění. Identifikace "rizikové" skupiny rovněž usnadní přizpůsobenou perinatální péči, aby bylo možné předvídat a rozpoznat nástup klinických symptomů a včas je řešit.

Definice preeklampsie

PE je obecně definována jako rozvoj hypertenze a proteinurie u ženy, která byla před těhotenstvím normotenzní. Obtížnost interpretace epidemiologických studií PE je způsobena velkou variabilitou definic tohoto onemocnění. Existuje celé spektrum definic pro diagnózu PE, které byly uvedeny v publikované literatuře a navrženy různými odbornými organizacemi. Výsledkem je řada různých doporučení, které pro diagnostiku a léčbu PE vypracovaly odborné organizace po celém světě.^{2,15-17} Mezinárodně dohodnutou definicí PE je však definice Mezinárodní společnosti pro studium hypertenze v těhotenství (ISSHP)⁵ (Rámeček 1), kterou schválila FIGO.

Rámeček 1

Diagnostika hypertenzních poruch v těhotenství podle ISSHP^a

Gestační hypertenze

- Perzistující hypertenze *de novo* (sBP ≥ 140 mm Hg a/nebo dBP ≥ 90 mm Hg) po 20. týdnu těhotenství při absenci znaků PE

PE *de novo*

- Gestační hypertenze doprovázená ≥ 1 z následujících nově vzniklých příznaků v nebo po 20. týdnu těhotenství:
 - Proteinurie: 24hodinová bílkovina v moči ≥ 300 mg/den nebo náhodná moč poměr bílkovina/kreatinin $\geq 0,30$ mg/den nebo vyšetření moči pomocí měrky $\geq 1+$
 - Jiné poruchy funkce mateřských orgánů:
 - Akutní poškození ledvin (kreatinin ≥ 90 $\mu\text{mol/l}$; 1 mg/dl)
 - Postižení jater (zvýšená alaninaminotransferáza nebo aspartátaminotransferáza >40 IU/L) s bolestí v pravém horním kvadrantu nebo epigastriu nebo bez ní)
 - Neurologické komplikace (včetně eklampsie, změny mentálního stavu, slepoty, mozkové příhody nebo častěji hyperreflexie, pokud je doprovázena klonusem, silnými bolestmi hlavy a přetrvávajícími zrakovými skotomatózami)
 - Hematologické komplikace (trombocytopenie - počet trombocytů $< 150\,000/\mu\text{l}$, diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolýza)
 - Uteroplacentární dysfunkce (omezení růstu plodu, abnormální dopplerovská křivka pupečnickové tepny nebo narození mrtvého plodu)

PE superponovaná na chronickou hypertenzi

- U žen s chronickou esenciální hypertenzí se objeví některá z výše uvedených dysfunkcí mateřských orgánů odpovídající PE
- Zvýšení krevního tlaku samo o sobě nestačí k diagnóze superponované PE
- V případě absence preexistující proteinurie je nově vzniklá proteinurie v souvislosti se zvýšením krevního tlaku dostačující pro diagnózu superponované PE.

U žen s proteinurickým onemocněním ledvin není zvýšení proteinurie během těhotenství samo o sobě dostačující pro diagnózu superponované PE.

^a Zdroj: Brown et al.⁵

Gestační hypertenze je definována jako systolický krevní tlak (sTK) ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak (dTK) ≥ 90 mm Hg při nejméně dvou příležitostech měřených v rozmezí čtyř hodin, který se vyvinul po 20. týdnu těhotenství u žen, které byly dříve normotenzní.

PE je definována jako těhotenská hypertenze doprovázená ≥ 1 z následujících nově vzniklých stavů ve 20. týdnu těhotenství nebo po něm:

- i. proteinurie (tj. ≥ 30 mg/mol proteinu:kreatininu; ≥ 300 mg/24 hod.; nebo $\geq 2+$ orientačně);
- ii. další orgánové dysfunkce matky, včetně: akutního poškození ledvin (kreatinin ≥ 90 μ mol/l; 1 mg/dl), postižení jater (zvýšené transaminázy, např. alaninaminotransferáza nebo aspartátaminotransferáza >40 IU/l) s bolestmi v pravém horním kvadrantu nebo v epigastriu nebo bez nich, neurologické komplikace (např. eklampsie, změna mentálního stavu, slepota, mozková mrtvice, klonus, silné bolesti hlavy a přetrvávající skotomata zraku) nebo hematologické komplikace (trombocytopenie - počet trombocytů $< 150\,000/\mu$ l, diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolýza); nebo
- iii. uteroplacentární dysfunkce (např. růstová restrikce plodu, dopplerovsky hodnocený abnormální průtok pupečnickovou tepnou [UA] nebo mrtvý plod)

Rizikové faktory

Je dobře doloženo, že se vznikem PE je spojena řada mateřských rizikových faktorů. Tyto rizikové faktory byly za účelem identifikace žen rizikových pro PE popsány různými odbornými organizacemi.^{3,4,16,18,19}

Věk těhotné

Vyšší věk matky, definovaný jako věk ≥ 35 let v době porodu, je spojen s 1,2 až 3násobně zvýšeným rizikem vzniku PE.¹⁹⁻²² Prediktivní pravděpodobnost PE se zvyšuje, když je věk matky > 35 let, a pravděpodobnost se dále rychle zvyšuje, když je věk matky > 40 let.¹⁹ Jedna studie hodnotila riziko spojené s věkem matky podle závažnosti PE. Pomocí multifaktoriální logistické regresní analýzy s úpravou na confoundery bylo prokázáno, že riziko pozdní PE se od 32. roku každý rok zvyšuje o 4 %.²³ Věk matky však není spojen se zvýšeným rizikem časně PE.²³

Parita

Zvýšené riziko vzniku PE u nulipar je doloženo hojnou evidencí. Jeden systematický přehledový článek uvádí, že riziko PE je u nulipary zvýšeno 3krát.⁴ Jiný systematický přehledový článek, který zahrnoval 26 studií, uvádí, že toto zvýšené riziko PE přetrvává i po zohlednění dalších rizikových faktorů, jako je věk matky, rasa a body mass index (BMI), a souhrnné upravené odds ratio (OR) je 2,71 (95% interval spolehlivosti [CI]: 1,96-3,74).²⁵ Ženy, které již rodily, a nemají anamnézu PE, mají riziko PE snižené; tento ochranný účinek se však ztrácí, pokud je jiný biologický otec.²⁶

Anamnéza PE v předchozí graviditě

Rozsáhlá populační studie, která zahrnovala 763 795 žen s prvním porodem v letech 1987-2004, ukázala, že riziko PE bylo 4,1 % v prvním těhotenství a 1,7 % v pozdějších těhotenstvích. Riziko však

bylo 14,7 % ve druhém těhotenství u žen s PE v anamnéze v prvním těhotenství a 31,9 % u žen, které měly PE v předchozích dvou těhotenstvích. Riziko PE u již rodivších žen bez PE v anamnéze bylo 1,1 %. Tato pozorování naznačují, že riziko PE je vyšší u nulipar než u již rodivších žen bez předchozí anamnézy PE. U již rodivších žen závisí riziko PE v následujících těhotenstvích na předchozí anamnéze PE.²⁷ Toto relativní riziko opakování PE se pohybuje v rozmezí 7-10krát vyšší u druhého těhotenství.²⁸⁻³⁰

Studie hodnotící PE podle závažnosti onemocnění ukázala, že PE v anamnéze zdvojnásobuje riziko vzniku časně PE (<32 týdnů) v následujícím těhotenství na rozdíl od pozdní PE.³¹ Jiné studie uvádějí 5 až 17% riziko opakování časně PE (<34 týdnů) ve sledovaném těhotenství u žen s předchozí anamnézou časně PE.^{32,33} Systematický přehled 11 studií zahrnující 2 377 žen ukázal, že celkové riziko rekurence časně PE je přibližně 8 % u žen, které vyžadovaly porod v <34. týdnu pro vznik časně PE v prvním těhotenství.³³

Interval mezi těhotenstvími

Se zvýšeným rizikem PE jsou spojeny jak krátké, tak dlouhé intervaly mezi těhotenstvími.³⁴⁻³⁶ Nedávná rozsáhlá multicentrická retrospektivní studie, která zahrnovala 894 479 žen, uvádí, že mezidobí < 12 měsíců nebo > 72 měsíců je spojeno s vyšším rizikem vzniku PE ve srovnání s mezidobím 12-23 měsíců.³⁷ Bylo zjištěno, že čím delší je mezidobí, tím vyšší je riziko vzniku PE. Příčiny souvislosti mezi krátkým mezitěhotenským intervalem a PE nejsou jasné, ale bylo navrženo několik hypotéz, včetně faktorů souvisejících se socioekonomickým statutem, poporodním stresem, podvýživou a nedostatečným přístupem ke zdravotnickým službám. Zatímco zvýšené riziko PE u žen s dlouhým mezitěhotenským intervalem by mohlo být přičítáno pokročilému věku matky, neplodnosti a základním zdravotním potížím matky.^{38,39}

Asistovaná reprodukce

Několik studií uvádí, že používání metod asistované reprodukce (ART) zdvojnásobuje riziko PE.⁴⁰⁻⁴³ V kohortové studii více než 1 milionu těhotných žen bylo riziko PE zvýšeno u žen vystavených hyperestrogenním lékům na stimulaci vaječníků bez ohledu na typ ART ve srovnání s ženami se spontánním početím (OR v rozmezí 1,32 až 1,83).⁴⁴ Naproti tomu používání nehyperestrogenních léků na stimulaci vaječníků nebylo spojeno se zvýšeným rizikem PE.⁴⁴ Vysoké hladiny estrogenů během implantace mohou vést k poruše placentace a snížení uteroplacentární cirkulace, stejně jako ke snížení počtu děložních spirálních arterií s cévní invazí.⁴⁴⁻⁴⁶ Ženy, které otěhotněly intrauterinní inseminací, zejména spermatem dárce, mají vyšší riziko vzniku PE.⁴⁷⁻⁵¹ U těch, které podstoupily in vitro fertilizaci (IVF) s dárčovským vajíčkem, je zřejmě vyšší riziko PE než u těch, které podstoupily IVF s autologním vajíčkem.⁵² Důkazy z IVF těhotenství s dárčovským vajíčkem naznačují, že v decidua basalis dochází ke změně extravilózního trofoblastu a imunologickým změnám, které mohou bránit modifikaci spirálních arterií.⁵³

Rodinná anamnéza preeklampsie

Ačkoli většina případů PE je sporadická, byla prokázána rodinná náchylnost k PE. Dcery nebo sestry žen s PE mají 3-4krát vyšší pravděpodobnost, že se u nich toto onemocnění vyvine, než ženy bez rodinné anamnézy.⁵⁴⁻⁵⁶ Způsob dědičnosti se zdá být komplexní a zahrnuje četné varianty, které mají jednotlivě malý vliv, ale společně přispívají k náchylnosti jedince k tomuto onemocnění. Celogenomové asociační studie (GWAS) využívající analýzu sourozeneckých párů identifikovaly pravděpodobné, avšak rozporuplné pozice kandidátních genů náchylnosti matek k PE. GWAS rodin

postižených PE prokázaly významnou vazbu na chromozomy 2p, 2q, 4p, 7p, 9p, 10q, 11q a 22q.⁵⁷ Žádná další studie však tyto významné nebo [naznačující](#) lokusy neprokázala.

Obezita

Existuje mnoho důkazů o tom, že obezita (BMI ≥ 30 Kg/m²) představuje 2 až 4krát vyšší riziko PE.⁵⁸⁻⁶⁴ Přesné mechanismy spojující nadváhu/obezitu a PE zůstávají nejasné. Obezita je známá jako stav chronického zánětu nízkého stupně, nazývaného také "meta-zánět".^{65,66} Zánět nízkého stupně může imunitními mechanismy vyvolat endoteliální dysfunkci a placentární ischemii, což následně vede k produkci zánětlivých mediátorů, jejichž výsledkem je přehnaná zánětlivá reakce matky a rozvoj PE.⁶⁷

Rasová a etnická příslušnost

V literatuře existuje mnoho důkazů o souvislosti mezi rasou a etnickým původem a PE. Z rozsáhlých populačních studií vyplývá, že riziko PE u afrokaribských žen je zvýšené o 20-50 %.⁶⁸⁻⁷² Riziko PE je také vyšší u žen jihoasijského původu než u žen bílé rasy (adjustované OR 1,3; 95% CI: 1,2-1,4).⁷³ Zvýšené riziko PE odráží metabolické profily netěhotných žen spojené se zvýšenou náchylností ke kardiovaskulárním onemocněním.⁷⁴⁻⁷⁶ Afrokaribské i jihoasijské ženy jsou náchylnější k rozvoji chronické hypertenze, diabetu mellitu a kardiovaskulárních onemocnění. V rozsáhlé prospektivní observační kohortové studii více než 79 000 jednočetných těhotenství provedené v Londýně ve Spojeném království bylo riziko PE významně vyšší u žen afrokaribského a jihoasijského rasového původu ve srovnání s ženami kavkazského původu.⁷⁷ Zvýšené riziko zůstává významné i po úpravě na další matoucí rizikové faktory (confounding faktory) PE.

Komorbidity

Existují určité zdravotní stavy, které ženy předurčují ke vzniku PE. Patří mezi ně hyperglykémie v těhotenství (předtěhotenský diabetes mellitus 1. a 2. typu; zjevný diabetes v těhotenství a těhotenský diabetes vyžadující léčbu inzulinem), již existující chronická hypertenze, onemocnění ledvin a autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematosus (SLE) a antifosfolipidový syndrom (APS). Nedávno provedený systematický přehled a metaanalýza hodnotily klinické rizikové faktory v ≤ 16 . týdnu těhotenství u 25 356 655 těhotných žen ve 27 zemích.⁷⁸ Pacientky s chronickou hypertenzí v anamnéze mají vyšší riziko vzniku PE než pacientky bez tohoto onemocnění (relativní riziko [RR] 5,4; 95% CI: 4,0-6,5). Se zvýšeným rizikem vzniku PE jsou spojeny také preexistující diabetes mellitus, APS, SLE a chronické onemocnění ledvin (RR 3,7; 95% CI: 3,1-4,3, RR 2,8; 95% CI: 1,8-4,3, RR 2,5; 95% CI: 1,0-6,3 a RR 1,8; 95% CI: 1,5-2,1).⁷⁸

Je zajímavé, že preexistující diabetes mellitus a PE mají mnoho společných rizikových faktorů, včetně vyššího věku matky, nulliparity, obezity před těhotenstvím, vyššího rizika u nebílé rasy a vícečetného těhotenství.^{79,80} U obou stavů je přítomno několik společných patologických dějů. Patří mezi ně endoteliální dysfunkce (např. nižší dilatace zprostředkovaná průtokem),^{81,82} nerovnováha angiogenních faktorů,^{81,83} zvýšený oxidační stres (např. nízký celkový antioxidační stav, vysoký obsah volných radikálů),⁸⁴ a dyslipidemie (např. zvýšené triglyceridy).^{85,86} PE je rizikovým faktorem pro budoucí diabetes 2. typu.⁸⁷⁻⁹⁰ Tento vztah je stále patrný, i když vyloučíme ženy, které mají PE s gestačním diabetem. Oba stavy jsou spojeny s inzulinovou rezistencí⁹¹⁻⁹⁷ a ženy s PE mají po porodu zvýšené riziko metabolického syndromu.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Výzva č.1

FIGO si je vědoma mnoha rizikových faktorů u matek, které jsou spojeny s rozvojem preeklampsie a které je třeba vzít v úvahu ve screeningových strategiích.

Mateřská a perinatální morbidita a mortalita spojená s preeklampií

Mateřská morbidita a mortalita

Nejčastější příčinou úmrtí žen s PE je intrakraniální krvácení.¹⁰¹ Mezi další závažné komplikace patří abrupce placenty, syndrom HELLP (hemolýza, zvýšená hladina jaterních enzymů, nízká hladina krevních destiček), akutní plicní edém, syndrom respirační tísně a akutní selhání ledvin.¹⁰²

Chesley a spol.¹⁰³ jako první navrhli koncept, že těhotenství je zátěžový test, a to na základě pozorování, že těhotné ženy, u nichž se PE nikdy nevyskytla, mají nižší riziko kardiovaskulárních onemocnění než běžná ženská populace; zatímco ženy s eklampií mají v pozdějším věku podobné riziko kardiovaskulárních onemocnění jako vhodně vybrané ženy s neznámou těhotenskou anamnézou. Ačkoli tedy PE nemusí přímo způsobovat kardiovaskulární onemocnění v pozdějším životě, těhotenství samo o sobě funguje jako zkouška, která odhalí základní metabolické rizikové faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění.¹⁰³ Důkazem podporujícím tuto hypotézu je skutečnost, že PE a kardiovaskulární onemocnění mají mnoho společných rizikových faktorů, včetně obezity, inzulinové rezistence, diabetes mellitus, předchozí hypertenze a dyslipidemie.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Nedávná metaanalýza prokázala, že u žen s předchozí PE je RR 3,13 (95% CI: 2,51-3,89) pro budoucí rozvoj chronické hypertenze, OR 2,28 (95% CI: 1,87-2,78) pro budoucí kardiovaskulární onemocnění a OR 1,8 (95% CI: 1,43-2,21) pro kardiovaskulární nehodu.¹⁰⁷ Bylo zjištěno, že čím dříve se PE objeví, tím je stav závažnější a tím vyšší je riziko vzniku následného kardiovaskulárního onemocnění.¹⁰⁸

V porovnání s normotenzními ženami je u žen s PE také vyšší pravděpodobnost výskytu mikroalbuminurie, což je marker poškození ledvin, v období 3-5 let po porodu.¹⁰⁹ PE může mít nepříznivý vliv na budoucí funkci ledvin, protože glomerulární endotelióza, typická renální léze u PE, o které se dříve předpokládalo, že odezní brzy po porodu, může být u některých žen, které měly PE, pozorována dlouho po těhotenství.¹¹⁰ Prospektivní kohortová studie uvádí souvislost mezi PE a následným konečným stadiem onemocnění ledvin (RR: 4,7; 95% CI: 3,6-6,1).¹¹¹ Pacientky s PE v anamnéze by si měly být vědomy zvýšeného rizika budoucího kardiovaskulárního onemocnění,^{107,108} metabolického syndromu^{112,113} a chronického nebo konečného stadia onemocnění ledvin.¹¹¹ Je třeba zjistit, zda úprava životního stylu a také pečlivé sledování příznaků a symptomů metabolických syndromů po porodu u patientek s PE může tato rizika snížit.¹¹⁴

Perinatální morbidita a mortalita

PE je spojena s řadou krátkodobých i dlouhodobých perinatálních a neonatálních komplikací, včetně úmrtí (tabulka 3). Ty většinou souvisejí s porodní hmotností a gestačním stářím při porodu, a jsou souvisí především s časnou PE.

Tab.3.: Krátkodobé a dlouhodobé perinatální a neonatální komplikace související s PE

Krátkodobé komplikace	Dlouhodobé komplikace
Růstová restrikce (FGR)	Mozková obrna
Oligohydramnion	Nízké IQ
Intrauterinní úmrtí plodu (IUFD)	Ztráta sluchu
Předčasný porod	Zrakové postižení
Nízké Apgar skóre	Inzulínová rezistence
Suspektní CTG během porodu	Cukrovka
Potřeba přijetí na JIP	Ischemická choroba srdeční
	Hypertenze

PE je běžně spojena s placentárními lézemi. Základní cévní projevy a přítomnost oxidačního stresu a poškození endotelu mohou vést k růstové restrikci plodu (FGR) s průvodní hypoxií a acidózou. Multicentrická prospektivní studie 30 639 neselektovaných žen s jednočetným těhotenstvím prokázala, že u 614 (2 %) žen, u nichž se vyvinula PE, existovala inverzní významná souvislost mezi gestačním věkem při porodu a prevalencí malého plodu (SGA) ($r = -0,99$, $P < 0,0001$). Jak se dalo očekávat, prevalence SGA s PE byla 82 %, 47 % a 30 % u těch, které rodily v <34. týdnu, mezi 34-37. týdnem a ≥37. týdnem. Četnost SGA u těhotenství bez PE byla 44 %, 21 % a 8 %.¹¹⁵

Vzhledem k přítomnosti skryté hypoxie u PE a časté souvislosti s FGR je zvýšený i výskyt tísně plodu před porodem nebo během něj. To částečně souvisí se sníženými rezervami plodu, které jsou k dispozici pro zvládnutí porodního stresu. To potvrzuje několik studií, v nichž se ukázalo, že hladiny markerů chronické hypoxie, jako je erytropoetin a nukleované červené krvinky, v pupečnickové krvi plodů narozených ženám s PE jsou zvýšené.^{116,117}

Nejdůležitější komplikací, které je třeba věnovat velkou pozornost prostřednictvím účinné predikce a prevence u PE, je intrauterinní úmrtí plodu (IUFD). Riziko IUFD se značně liší v závislosti na populaci, závažnosti PE a přítomnosti komorbidit.¹¹⁸ U žen s PE je kojenecká úmrtnost v zemích s nízkými a středními příjmy třikrát vyšší než v zemích s vysokými příjmy.¹¹⁹ Mezi základní příčiny IUFD související s PE patří akutní a chronická hypoxie, placentární insuficience, FGR a abrupce placenty. Prospektivní studie 113 415 jednočetných těhotenství ve Velké Británii zaznamenala 396 (3,5 na 1 000) IUFD před porodem, z nichž 230 (58 %) bylo sekundárních v důsledku poruchy placentace (PE, FGR, abrupce placenty) a 166 (42 %) bylo způsobeno jinými nebo nevysvětlenými příčinami.¹²⁰

Děti narozené matkám trpícím PE jsou ohroženy předčasným narozením, protože porod je jediným lékem na PE. U žen s časnou nebo těžkou PE je toto riziko mnohem vyšší. Asi 25 % případů PE vyžaduje porod před 37. týdnem těhotenství. Odhaduje se, že přibližně jedna třetina předčasných porodů je iatrogenní a že PE je primární indikací k iatrogennímu předčasnému porodu.^{121,122} Předčasně narozené děti jsou ve srovnání s donošenými dětmi vystaveny vyššímu riziku neonatální mortality a morbidit, včetně nekrotizující enterokolitidy, retinopatie nedonošených, bronchopulmonální dysplazie, intraventrikulárního krvácení a neurologických vývojových poruch. Ty mají tendenci nepřímo úměrně souviset s gestačním věkem při porodu.

Souhrnně lze říci, že s PE je spojeno několik komplikací u plodu, zejména pokud je onemocnění závažné nebo má časný začátek. Patří mezi ně FGR, oligohydramnion, IUFD, předčasný porod, suspektní CTG během porodu, nízké Apgarové skóre a nutnost přijetí na novorozeneckou jednotku intenzivní péče (JIP).¹¹⁸ Špatné výsledky novorozenců mohou souviset buď pouze s nedonošeností, nebo jsou přímým důsledkem PE. Častěji se na tom podílí obojí, zejména v případech závažné PE s časným nástupem.

Pokud jde o poruchy neurologického vývoje v raném dětství a školním věku, několik autorů publikovalo výsledky velkých populačních nebo geografických kohort extrémně předčasně narozených dětí. Studie Epicure zkoumala školní výsledky všech dětí narozených před 26. týdnem těhotenství během pěti let v Anglii.¹²³ Dětská mozková obrna se vyskytla u 6 % přeživších, zatímco 41 % dětí mělo IQ testy, které byly více než dvě směrodatné odchylky (SD) pod průměrem ve srovnání se spolužáky. Vyšetřovatelé z Britské Kolumbie publikovali výsledky u dětí narozených mezi 22. a 25. týdnem v průběhu 17 let (n=341).¹²⁴ Přibližně 20 % přeživších mělo středně těžké postižení (definované jako dětská mozková obrna nebo IQ 2-3 SD pod průměrem nebo senzorineurální ztráta sluchu korigovaná pomůckami nebo porucha zraku horší než 20/70), zatímco 10 % přeživších mělo těžké postižení (definované jako těžká dětská mozková obrna (nemožnost chůze), IQ více než tři SD pod průměrem, ztráta sluchu bez korekce nebo slepota).

Co se týče dopadu v dospělosti, publikace Osmonda a Barkera¹²⁵ naznačuje, že prostředí v děloze může ovlivnit zdravotní stav a onemocnění v dospělosti. Jejich hypotéza uvádí, že suboptimální přísun živin v děloze, který se projevuje placentární insuficiencí, vede prostřednictvím metabolických a hormonálních adaptací a změněné morfologie orgánů ke zvýšenému riziku inzulínové rezistence, diabetu mellitu, ischemické choroby srdeční a hypertenze. Krátkodobé i dlouhodobé důsledky PE, pokud jde o dopad na zdraví jednotlivců, finanční náklady na poskytování potřebné akutní intenzivní péče a dlouhodobé důsledky pro zdraví a lidský kapitál, tedy ospravedlňují snahu o nalezení účinných strategií včasné predikce a prevence.

Výzva č.2

FIGO doporučuje a podporuje výzvu k větší pozornosti a zaměření se na souvislosti mezi zdravím matek a nepřenositelnými nemocemi (NCDs) (srdečních onemocnění, mrtvice, rakovina, cukrovka a chronických plicních onemocnění atd. *pozn.překladatale*) v rámci programu udržitelného rozvoje, včetně úsilí o zajištění včasného screeningu všech těhotných žen na již existující nepřenositelné nemoci nebo jejich rizikové faktory (užívání tabáku, nedostatek fyzické aktivity, škodlivé užívání alkoholu, nezdravá strava a znečištěné ovzduší atd. *pozn.překladatale*).

Predikce preeklampsie v prvním trimestru

Problémy se stávajícími metodami screeningu

Současný přístup ke screeningu PE spočívá v identifikaci rizikových faktorů na základě demografických charakteristik matky a anamnézy (rizikové faktory matky).^{2-4,15,16,126,127} Existují dvě klíčová doporučení, která se v průběhu času vyvíjela. Podle Národního institutu pro zdraví a klinickou excelenci (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) ve Velké Británii by ženy měly být považovány za vysoce rizikové pro vznik PE, pokud mají některý z vysoce rizikových faktorů (hypertenzní nemoc v předchozím těhotenství, chronická hypertenze, chronické onemocnění ledvin, diabetes mellitus nebo autoimunitní onemocnění) nebo dva středně rizikové faktory (nulliparita, věk ≥ 40 let, BMI ≥ 35 kg/m², rodinná anamnéza PE nebo interval mezi interpretovanými těhotenstvími > 10 let).¹⁶ V USA vydalo Americké kolegium porodníků a gynekologů (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) zprávu Hypertension in Pregnancy Task Force Report, která doporučuje denní podávání nízkých dávek aspirinu od konce prvního trimestru u žen s anamnézou časně PE a předčasného porodu v méně než 34. týdnu těhotenství nebo u žen s více než jedním předchozím těhotenstvím komplikovaným PE.¹²⁸ Americká pracovní skupina pro preventivní služby (US Preventive Services Task Force) zveřejnila podobné doporučení, i když seznam indikací pro užívání nízkých dávek aspirinu byl rozsáhlejší.¹²⁹

Aktualizovanou verzi pokynů Pracovní skupiny pro preventivní služby USA (Preventive Services Task Force guideline) nyní schválily ACOG, Společnost pro mateřskou a fetální medicínu (SMFM, Society for Maternal-Fetal Medicine) a Americká diabetologická asociace.¹³⁰ U žen s jedním nebo více vysoce rizikovými faktory (PE v anamnéze, onemocnění ledvin, autoimunitní onemocnění, diabetes 1. nebo 2. typu a chronická hypertenze) nebo více než jedním z několika středně rizikových faktorů (první těhotenství, věk ≥ 35 let, BMI > 30 kg/m², rodinná anamnéza PE, sociodemografické charakteristiky a osobní faktory v anamnéze) by měla být zvážena profylaxe nízkými dávkami aspirinu v dávce 81 mg/den od 12. a 28. týdne těhotenství (optimálně v < 16 . týdnu těhotenství), v níž by se mělo pokračovat denně až do porodu.¹²⁸ Přístup doporučený NICE a ACOG v podstatě považuje každý rizikový faktor za samostatný screeningový test s aditivní mírou detekce a pozitivity screeningu. Přestože rozpoznání rizikových faktorů matky může být užitečné pro identifikaci rizikových žen v klinické praxi, není dostatečným nástrojem pro účinnou predikci PE.¹³¹ Při screeningu s využitím doporučení NICE je míra detekce 39 % pro předčasnou PE a 34 % pro PE v termínu při 10,3% falešné pozitivitě. Míra detekce při screeningu s použitím doporučení US Preventive Services Task Force je 90 % a 89 % při 64,3% falešné pozitivitě.¹³²

Screening pomocí biomarkerů

Alternativním přístupem ke screeningu PE, který umožňuje stanovit individuální riziko PE vyžadující porod před určitým gestačním stářím specifické pro každou pacientku, je použití Bayesova teorému ke kombinaci apriorního rizika vyplývajícího z charakteristik matky a anamnézy s výsledky různých kombinací biofyzikálních a biochemických měření. Rozsáhlý výzkum v posledním desetiletí vedl k identifikaci čtyř potenciálně užitečných biomarkerů v

11.-13. týdnů těhotenství: středního arteriálního tlaku (MAP), indexu pulzatility děložní tepny (UTPI), sérového plazmatického proteinu A spojeného s těhotenstvím (PAPP-A) a sérového placentárního růstového faktoru (PLGF). Algoritmus byl původně vyvinut na základě studie 58 884 jednočetných těhotenství v 11.-13. týdnu těhotenství, včetně 1 426 (2,4 %), u kterých se následně vyvinula PE; odhadovaná míra detekce předčasné PE a všech případů PE při fixní míře falešné positivity 10 % byla 77 % a 54 %. ¹³³ Následně byly k aktualizaci původního algoritmu použity údaje z prospektivního screeningu u 35 948 jednočetných těhotenství, včetně 1 058 těhotenství (2,9 %), u nichž se vyskytla PE; míra detekce předčasné PE a PE v termínu porodu byla 75 %, resp. 47 % při 10 % falešné pozitivitě. ¹³⁴ Prediktivní účinnost tohoto algoritmu byla zkoumána v prospektivní multicentrické studii 8 775 těhotenství zahrnující 239 (2,7 %) případů, u nichž se vyvinula PE; míra detekce předčasné PE a PE v termínu těhotenství byla 75 %, resp. 43 %, při 10% míře falešně pozitivních výsledků. ¹³⁵ Ve screeningové populaci ve studii ASPRE, zahrnující 26 941 jednočetných těhotenství ze 13 porodnic v šesti zemích (Velká Británie, Španělsko, Itálie, Belgie, Řecko, Izrael), byla míra detekce předčasné PE a PE v termínu po úpravě na účinek aspirinu 77 %, resp. 43 % při míře falešně pozitivních výsledků 9,2 %. ¹³⁶

V nejnovější prospektivní validační studii Národního institutu pro výzkum zdraví (UK), která byla zadána u 16 747 těhotenství, včetně 473 (2,8 %) žen, u nichž se vyvinula PE, byla míra positivity screeningu podle metody NICE 10,3 %, míra detekce všech PE 30 % a u předčasné PE 41 %. Míra detekce kombinovaného minitestu (mateřské faktory, MAP a PAPP-A) pro všechny PE byla 43 %, což bylo lepší než u metody NICE o 12,1 % (95% CI, 7,9-16,2). Při screeningu předčasné PE pomocí kombinace mateřských faktorů, MAP, UTPI a PLGF byla míra detekce 82 %, což bylo více než u metody NICE o 41,6 % (95% CI, 33,2-49,9). ¹³⁷ Přidání PAPP-A do tohoto kombinovaného modelu nezlepšilo celkovou výkonnost screeningu.

Údaje ze tří publikovaných prospektivních neintervenčních screeningových studií v 11.-13. týdnu těhotenství u celkem 61 174 jednočetných těhotenství, včetně 1 770 (2,9 %), u kterých se vyvinula PE, prokázaly, že při screeningu pomocí kombinace rizikových faktorů matky, MAP, PLGF a UTPI a při použití hraniční hodnoty rizika 1:100 pro předčasnou PE u bělošek byla míra positivity screeningu 10 % a míra detekce časné, předčasné a termální PE 88 %, 69 % a 40 %. Při stejné metodě screeningu a hranici rizika u žen afrokaribského původu byla míra positivity screeningu 34 % a míra detekce časné, předčasné a termínové PE 100 %, 92 % a 75 %. ¹³⁸

Sekundární analýza údajů ze studie ASPRE celkem 34 573 žen s jednočetným těhotenstvím, které podstoupily prospektivní screening předčasné PE, včetně 239 (0,7 %) případů předčasné PE, ukázala, že u žen s pozitivním screeninem podle ACOG nebo NICE, které jsou negativní podle Bayesovy metody, je riziko předčasné PE sníženo na vstupní nebo nižší úroveň. Studie prokázala, že alespoň jedno z kritérií ACOG bylo splněno u 22 287 (64,5 %) těhotenství a výskyt předčasné PE byl 0,97 % (95% CI: 0,85-1,11); v podskupině, která byla pozitivní na screening Bayesovou metodou, byl výskyt 4. 80 % (95% CI 4,14-5,55), v těch, které byly screeningově negativní, byla 0,25 % (95% CI 0,18-0,33) a relativní incidence v podskupině negativní Bayesovy metody vůči pozitivní Bayesovy metodě byla 0,051 (95% CI 0,037-0,071). U 1 392 (4,0 %) těhotenství bylo splněno alespoň jedno z rizikových kritérií NICE a v této skupině byla incidence předčasné PE 5,17 % (95% CI: 4,13-6. 46); v

podskupinách s pozitivním a negativním screeningem podle Bayesovy metody byla incidence předčasné PE 8,71 % (95% CI 6,93-10,89), resp. 0,65 % (95% CI 0,25-1,67) a relativní incidence 0,075 (95% CI 0,028-0,205). U 2 360 (6,8 %) těhotenství s alespoň dvěma kritérii středního rizika podle NICE byla incidence předčasné PE 1,74 % (95% CI: 1,28-2,35); v podskupinách screeningově pozitivních a screeningově negativních podle Bayesovy metody byla incidence 4 %. 91 % (95% CI: 3,54-6,79 %), resp. 0,42 % (95% CI 0,20-0,86) a relativní incidence byla 0,085 (95% CI 0,038-0,192).¹³⁹ Tyto výsledky poskytují další důkazy podporující screening založený na riziku s využitím biomarkerů.

V současné době existuje značné množství evidence, která podporuje screening předtermínové PE na podkladě různých biomarkerů. Tento přístup ke screeningu byl prospektivně ověřen i v jiných než evropských zemích.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Metoda screeningu založená na skórovacím systému faktorů anamnézy matky jednoduše nefunguje tak dobře a nelze ji již považovat za dostatečně účinnou pro predikci předčasné PE.

Doporučení

FIGO doporučuje následující screeningové postupy v prvním trimestru u jednočetných těhotenství.

Charakteristiky matky a anamnéza

Doporučení nejlepší praxe (Best practice): Je třeba přesně zaznamenat charakteristiky matky, anamnézu a porodnickou anamnézu (jak je uvedeno v rámečku 2):

Rámeček 2

Charakteristiky matky, anamnéza a porodnická anamnéza pro screening preeklampsie v prvním trimestru těhotenství

Věk matky (v letech)

Hmotnost matky (kg)

Výška matky (cm)

Etnický původ matky: bílá, afrokaribská, jihoasijská, východoasijská, smíšená

Minulá porodnická anamnéza: nulipara, rodička bez předchozí PE, rodička s předchozí PE

Interval mezi těhotenstvími v letech od narození posledního dítěte

Gestační stáří při porodu (týdny) a porodní hmotnost předchozího těhotenství po 24. týdnu těhotenství

PE v rodinné anamnéze (matka)

Metoda početí: spontánní, indukce ovulace, oplodnění in vitro

Kouření

Anamnéza chronické hypertenze

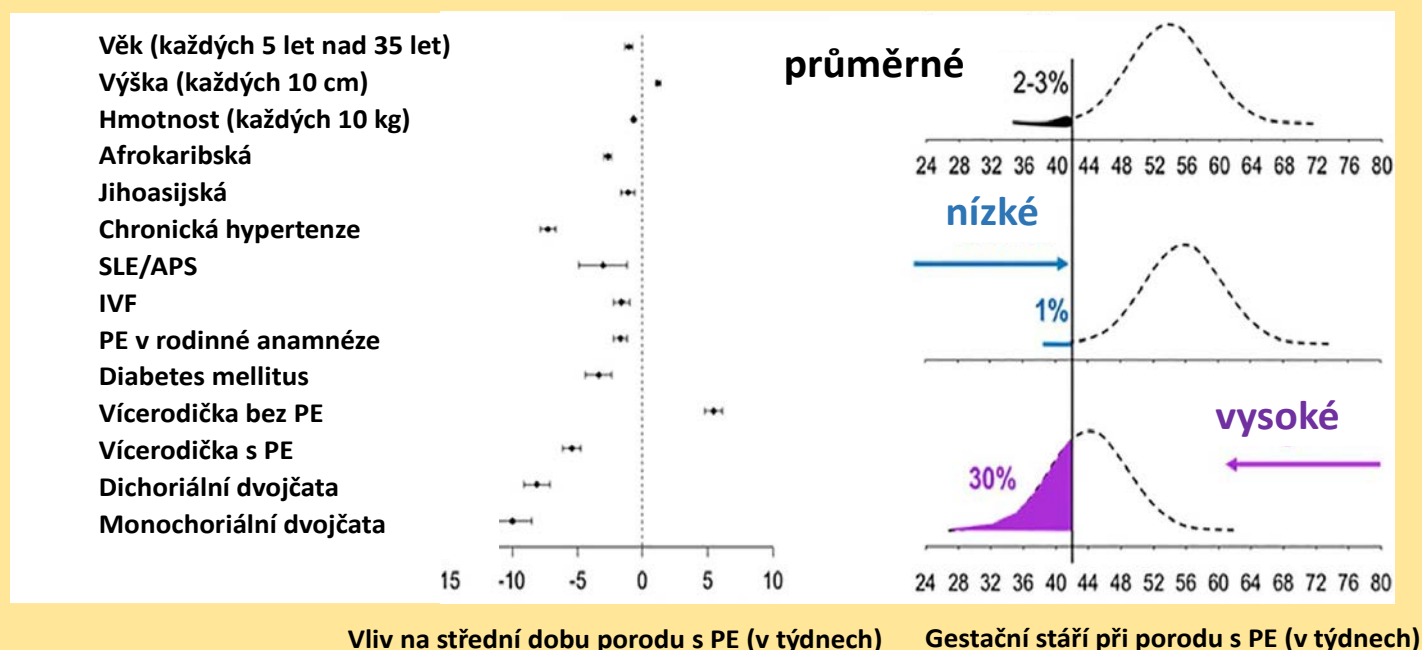
Diabetes mellitus v anamnéze: typ 1, typ 2, užívání inzulínu

Anamnéza systémového lupus erythematosus nebo antifosfolipidového syndromu

Zkratka: PE, preeklampsie

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕ ⁺	Silná

Důkazy na podporu zahrnutí výše uvedených rizikových faktorů matky do multifaktoriálního regresního algoritmu pocházejí ze screeningové studie 120 492 jednočetných těhotenství v 11.-13. týdnu těhotenství, včetně 2 704 (2,2 %) těhotenství, u nichž se vyskytla PE. K vytvoření rizik pro PE byl využit model kompetitivního rizika založený na kontinuálním modelu dle gestačního stáří při porodu s PE, přičemž porody z jiných příčin, než PE, byly považovány za cenzorovaná pozorování.¹⁴⁴ Tento přístup předpokládá, že pokud by těhotenství pokračovalo neomezeně dlouho, všechny ženy by prodělaly PE a že to, zda se tak stane před stanoveným gestačním stářím, závisí na kompetenci mezi porodem před nebo po vzniku PE. Vliv proměnných z charakteristik matky a anamnézy spočívá v modifikaci distribuce gestačního věku při porodu s PE tak, že u těhotenství s nízkým rizikem PE je distribuce gestačního věku posunuta doprava s tím, že u většiny těhotenství skutečně dojde k porodu před rozvojem PE (obrázek 1). U těhotenství s vysokým rizikem je distribuce posunuta doleva a čím menší je průměrný gestační věk, tím vyšší je riziko PE (obrázek 1).



Obr. 1

Kompetitivní model rizika. Rozložení gestačního stáří při porodu pro PE.

U těhotenství s nízkým rizikem PE je rozložení gestačního stáří posunuto doprava a u většiny těhotenství dojde k porodu před vznikem PE. U těhotenství s vysokým rizikem PE je rozložení posunuto doleva. Riziko výskytu PE v určitém gestačním stáří nebo před ním je dáno plochou pod distribuční křivkou. Pro ilustraci, ve skupině s nízkým rizikem je riziko PE v <34. týdnu těhotenství 0,01 čili 1 % a ve skupině s vysokým rizikem je toto riziko 0,6 čili 60 %. Schéma převzato od Wrighta a kol.¹⁴⁴

V tomto modelu založeném na rizikových faktorech souvisí zvýšené riziko PE s následným posunem Gaussova rozložení gestačního věku při porodu s PE doleva s vyšším věkem matky, rostoucí hmotností, afrokaribským a jihoasijským původem, anamnézou chronické hypertenze, diabetu mellitu a SLE nebo APS, rodinnou anamnézou a osobní anamnézou PE a početím pomocí IVF. Riziko PE se snižuje s rostoucí výškou matky a u vícerodíček bez předchozí PE; u těchto žen ochranný účinek, který je nepřímo úměrný intervalu mezi těhotenstvími, přetrvává i po 15 letech. Při 11% hladině pozitivivity screeningu, jak ji definuje NICE, nový model predikoval 40 % případů všech PE a 48 % případů předčasné PE.¹⁴⁴ Model založený na rizikových faktorech byl dále vylepšen zahrnutím gestačního stáří při porodu v předchozím těhotenství.¹³⁶

Výzva č.3

FIGO podporuje používání screeningu založeného na riziku s využitím biomarkerů pro predikci preeklampsie v prvním trimestru oproti screeningovým metodám, které využívají pouze demografické charakteristiky matky a anamnézu (rizikové faktory matky).

Měření krevního tlaku

Měření MAP

MAP se vypočítá z hodnot systolického (sBP) a diastolického krevního tlaku (dBP). Naměřené hodnoty sBP a dBP jsou automaticky převáděny na MAP pomocí kalkulatoru rizika.

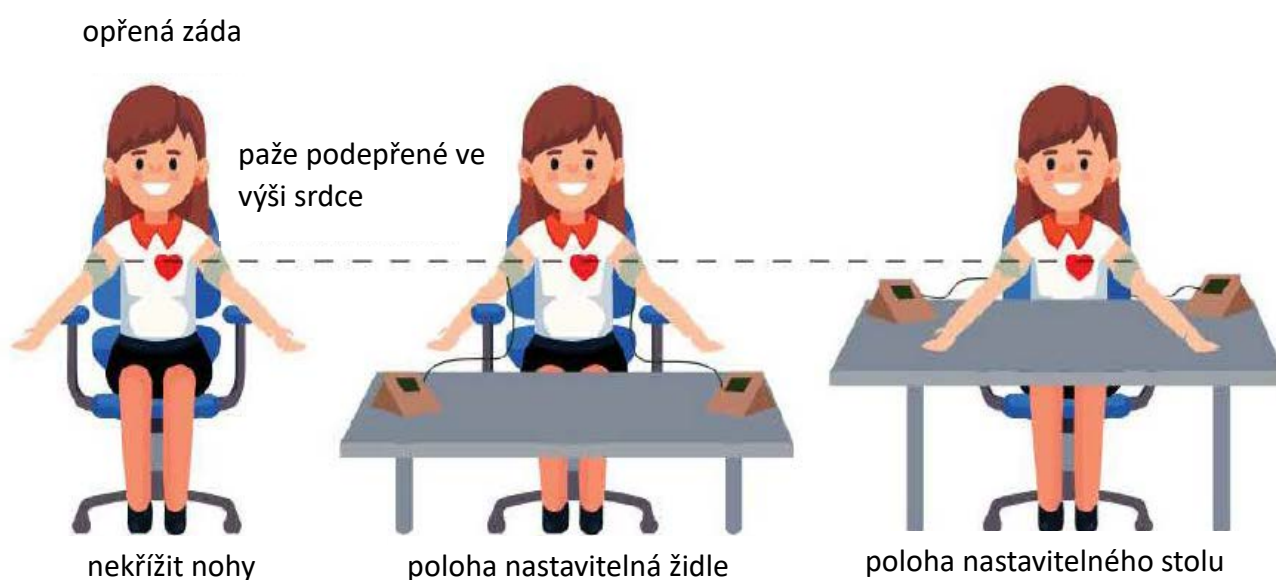
$$\text{MAP} = \text{dBP} + (\text{sBP} - \text{dBP}) / 3.$$

Doporučený postup: MAP by měl být měřen jako součást hodnocení rizika PE a měl by být měřen validovanými automatickými a poloautomatickými přístroji

(http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_1_clinical.html#Clinical).

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Sílná

Doporučení nejlepší praxe: Ženy by měly sedět v poloze vsedě, ruce by měly mít dobře opřené v úrovni srdce a měla by být použita manžeta vhodné velikosti pro dospělé [malá (<22 cm), normální (22-32 cm) nebo velká (33-42 cm)] v závislosti na obvodu středu paže¹⁴⁵ (obrázek 2). Po pětiminutovém odpočinku se změří krevní tlak na obou pažích současně a provedou se dvě měření na každé paži v jednominutových intervalech. Čtyři hodnoty měření sBP a dBP jsou potřebné pro zadání do kalkulátoru rizika a konečné měření MAP (průměr čtyř sad měření) se automaticky vypočítá pro výpočet rizika specifického pro pacienta.¹⁴⁵



Obr. 2

Správná poloha ženy při měření krevního tlaku

(Se svolením společnosti PerkinElmer Life and Analytical Sciences)

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Pragmatické doporučení pro praxi: Ženy by měly zaujmout stejnou polohu a postoj, jak je popsáno výše. Krevní tlak se měří na jedné paži a provádějí se dva záznamy v intervalu 1 minuty. Konečné měření MAP (průměr dvou hodnot) se použije pro výpočet rizika konkrétního pro pacienta.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Střední ⊕⊕⊕○	Podmíněná

Hodnoty MAP u těhotných žen může ovlivnit několik faktorů. Byla provedena kohortová studie téměř 70 000 těhotenství, která hodnotila vztah mezi MAP a charakteristikami matky.¹⁴⁶ Významný nezávislý vliv na MAP mají gestační stáří, hmotnost matky, výška, afrokaribský rasový původ, kouření cigaret, rodinná anamnéza PE, anamnéza PE v předchozím těhotenství, interval mezi těhotenstvími, chronická hypertenze a diabetes mellitus. V důsledku toho se měření MAP přepočítává na násobek mediánu (MoM) s úpravou na tyto související charakteristiky matky a gestační stáří ¹⁴⁶ (příloha S1).

Poon a spol.¹⁴⁷ poprvé publikovali hodnotu MAP měřeného validovanými automatizovanými přístroji na měření krevního tlaku podle standardizovaného protokolu v 11.-13. týdnu těhotenství při predikci PE.¹⁴⁸ Krevní tlak matky byl stanoven u 5 590 jednočetných těhotných žen pomocí automatizovaných přístrojů a náležitě vyškolených lékařů. Pro samotný MAP a v kombinaci s mateřskou anamnézou byla míra detekce PE při 10% falešně pozitivním výsledku 38 %, resp. 63 %. Následná studie více než 9 000 těhotenství v 11.-13. týdnu těhotenství porovnávala screeningovou účinnost sBP (systolický TK), dBP (diastolický TK) a MAP (střední arteriální tlak).¹⁴⁹ Ačkoli bylo zjištěno, že sBP, dBP a MAP jsou zvýšené u žen, u nichž se následně vyvinula PE, MAP se jako marker osvědčil nejlépe, přičemž míra detekce časně PE se zvýšila ze 47 % (na základě samotných faktorů matky) na 76 % (na základě kombinace faktorů matky a MAP) při 10% míře falešné positivity.¹⁴⁹

Metodicky se na základě protokolu National Heart Foundation of Australia (NHFA)¹⁴⁸ měří krevní tlak v obou pažích a provádějí se minimálně dva záznamy v intervalu 1 minuty, dokud odchylky mezi po sobě jdoucími měřeními neklesnou na 10 mm Hg v sBP a 6 mm Hg v dBP v obou pažích.¹⁴⁸ Po dosažení tohoto bodu stability se vypočítá průměr posledních dvou stabilních měření v levé a pravé paži a použije se vyšší z těchto dvou měření v levé a pravé paži. Bylo však prokázáno, že k dosažení potřebného bodu stability krevního tlaku podle protokolu NHFA je přibližně v 50 % případů nutné provést dvě měření na obou pažích, ve 25 % případů tři měření a ve 25 % případů čtyři a více měření.¹⁴⁵ Navíc zůstává sporné, zda se má krevní tlak měřit na levé nebo pravé paži. Důkazy podporující současné měření na obou pažích vycházejí ze studie publikované Poonovou et al.¹⁵⁰ V této studii byla u 5 435 žen během prvního trimestru těhotenství stanovena prevalence rozdílu krevního tlaku mezi pažemi (IAD), definovaného jako IAD > 10 mm Hg sBP a dBP. IAD sBP a dBP byl zjištěn u 8,3 %,

resp. 2,3 % normálně těhotných žen.¹⁵⁰ Zjednodušený protokol pro měření krevního tlaku (jak je popsán výše) byl vyvinut na základě studie 25 505 jednočetných těhotenství, kdy se měření krevního tlaku provádí pomocí validovaného automatického přístroje v 11.-13. týdnu těhotenství.¹⁴⁵ Výsledky ukázaly, že výkonnost screeningu PE pomocí průměru dvou měření z obou paží je srovnatelná s protokolem NHFA.

Měření biochemických markerů

Doporučení nejlepší praxe: Při prvotrimestrálním screeningu je nejlepším biochemickým markerem PLGF. PAPP-A je užitečný, pokud není k dispozici měření PLGF a UTPI.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Koncentrace PLGF a PAPP-A v mateřském séru se měří jedním ze tří komerčně dostupných automatických přístrojů. Pro dosažení konzistentního měření biomarkerů by měla být prováděna kontrola kvality.

Placentární růstový faktor

PLGF je glykosylovaný dimerní glykoprotein vylučovaný buňkami trofoblastu a patří do rodiny angiogenních vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF). Váže se na receptor 1 pro VEGF (VEGFR-1), u něhož bylo prokázáno, že se během těhotenství zvyšuje. PLGF je syntetizován ve vilózním a extravilózním cytotrofoblastu a má vaskulogenní i angiogenní funkci. Předpokládá se, že jeho angiogenní schopnosti hrají roli v normálním těhotenství, a změny hladin PLGF nebo jeho inhibičních receptorů se podílejí na vzniku PE.¹⁵¹⁻¹⁵³ Několik studií ukázalo, že těhotné ženy, u nichž se následně vyvine PE, mají v prvním trimestru významně nižší koncentrace PLGF, než těhotné ženy s normálním těhotenstvím.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Samotný tento biomarker má při identifikaci časně i pozdní PE detekční míru 55 %, resp. 33 % při 10% míře falešně pozitivních výsledků.¹⁵⁸ Systematický přehled a metaanalýza prokázaly, že PLGF je pro predikci PE lepší než ostatní biomarkery.¹⁵⁹ Konkrétně samotné mateřské koncentrace PLGF dosahují při predikci časně PE detekční míry 56 % při 9% míře falešně pozitivních výsledků.¹⁵⁹

Hodnoty PLGF u těhotných žen ovlivňuje několik faktorů. Byla provedena kohortová studie více než 42 000 těhotenství, z toho 33 147 měřených systémem DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), 7 065 měřených systémem Cobas e411 (Roche Diagnostics) a 2 143 měřených systémem BRAHMS KRYPTOR compact PLUS (Thermo Fisher Scientific), s cílem vyhodnotit vztah PLGF k analyzátorům a charakteristikám matky.¹³⁸ Významné nezávislé

vlivy na hodnoty PLGF poskytují tři výše uvedené analyzátory (a proto je třeba vědět, jakým přístrojem bylo PLGF stanoveno *pozn.překladatale*) a také gestační věk, věk matky, hmotnost, rasový původ, kouření cigaret, anamnéza PE v předchozím těhotenství, diabetes mellitus a IVF.

Pregnancy associated plasma protein-A

V kohortové studii více než 94 000 těhotenství byl hodnocen vztah mezi PAPP-A, měřeným systémem DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), a charakteristikami matky.¹⁶⁴ Významný nezávislý vliv na PAPP-A mají gestační věk, hmotnost matky, výška, rasový původ, kouření cigaret, diabetes mellitus, způsob početí, předchozí těhotenství s PE nebo bez PE a Z-skóre porodní hmotnosti novorozence v předchozím těhotenství. Naměřené hodnoty PLGF a PAPP-A by měly být převedeny na MoM s úpravou na tyto související charakteristiky matky, typ analyzátoru a gestačního stáří ¹³⁸ (příloha S1).

Měření pulzatilního indexu děložních tepen

Doporučení nejlepší praxe: Tam, kde je to možné, by se měl měřit UTPI (PI uterinní arterie). Transabdominální ultrazvukové vyšetření by mělo být provedeno v 11+0 až 13+6 týdnu těhotenství (což odpovídá temenokostrční délce plodu (CRL) 42-84 mm). Gestační stáří musí být určeno na základě měření CRL plodu. Stejně vyšetření se používá pro měření šíjového projasnění plodu a diagnostiku případných závažných vad plodu. Pro měření UTPI se získá sagitální řez dělohou a identifikuje se cervikální kanál a vnitřní cervikální os. Následně se sonda drží ve střední čáře, jemně se nakloní do strany a pomocí barevného mapování průtoku se identifikují jednotlivé děložní tepny podél děložního hrdla a dělohy na úrovni vnitřní os (obrázek 3). Používá se pulzní doppler s vzorkovacím objemem nastaveným na 2 mm, aby byla pokryta celá céva, a dbá se na to, aby úhel insonace byl menší než 30°. Když jsou získány tři podobné po sobě jdoucí křivky (obrázek 3), změří se UTPI a vypočítá se průměrná hodnota UTPI levé a pravé tepny.¹⁶⁵ Měření UTPI musí provádět sonografisté, kteří získali příslušný certifikát způsobilosti pro toto vyšetření od The Fetal Medicine Foundation (FMF) (www.fetalmedicine.org).



Obr. 3

Identifikace děložní tepny na úrovni vnitřní os (vlevo) a typické průběhy dopplerovského vyšetření děložní tepny v prvním trimestru těhotenství.

S laskavým svolením nadace Fetal Medicine Foundation.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Dopplerovské ultrazvukové vyšetření hodnotící rezistenci průtoku krve v děložních tepnách koreluje s histologickými studiemi i klinickou závažností PE. Tento biofyzikální marker poskytuje užitečnou neinvazivní metodu pro hodnocení uteroplacentární cirkulace. Studie ukázaly, že s postupující graviditou dochází k významnému poklesu rezistence ve spirálních arteriích, což je v souladu s fyziologickými změnami v průběhu těhotenství.^{166,167} Přetrvávající vysoká impedance průtoku v děložních arteriích je důkazem špatné placentace, která se projevuje v podobě abnormálních průběhů rychlosti průtoku v uteroplacentárním řečišti. Histologické vyšetření biopsií placenty u těhotenství postižených PE ukázalo, že absence fyziologických změn spirálních arterií se častěji vyskytuje v případech s vysokým UTPI.¹⁶⁸

Z metodického hlediska je měření UTPI na úrovni vnitřního os během prvního trimestru reprodukovatelnější než měření získaná na úrovni křížení zevních ilických cév.¹⁶⁹ Kromě toho lze UTPI provést na úrovni vnitřního os děložního hrdla u větší části žen než na úrovni křížení zevních ilických cév.¹⁶⁹

Hodnoty UTPI u těhotných žen může ovlivnit několik faktorů. Byla provedena kohortová studie více než 83 000 těhotenství s cílem vyhodnotit vztah UTPI a charakteristik matky.¹³⁸ Významný nezávislý vliv na UTPI mají gestační stáří, věk matky, hmotnost, rasový původ, anamnéza PE v předchozím těhotenství a diabetes 1. typu. Proto je třeba před porovnáním

hodnot mezi postiženými a nepostiženými skupinami upravit hodnotu UTPI o tyto související charakteristiky matky a gestační věk převodem na MoM (příloha S1).

Rozsáhlá metaanalýza měření UTPI v prvním trimestru pro predikci PE zahrnovala osm studií v predikci časně PE (n=41 692 žen) a jedenáct studií v predikci PE v libovolném gestačním stádiu (n=39 179 žen).¹⁷⁰ Abnormální UTPI v prvním trimestru je definován jako vyšší než 90. percentil, čímž se dosáhlo 48% detekce při 8% míře falešně pozitivních výsledků pro identifikaci časně PE. Míra detekce pro predikci PE s pozdním nástupem se snižuje na 26 % při 7% míře falešně pozitivních výsledků.

Mezinárodní společnost pro ultrazvuk v porodnictví a gynekologii (ISUOG) nedávno zveřejnila pokyny pro praxi týkající se úlohy ultrazvuku při screeningu a sledování PE.¹⁶⁵

(<https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/14e78edc-7c46-4e3f-a13d6f563be6a9cb.pdf>)

FIGO bere na vědomí a schvaluje pokyny ISUOG týkající se metodiky měření UTPI.

Kombinovaný test

Doporučení nejlepší praxe: Pro převod naměřených hodnot MAP, PLGF a UTPI s PAPP-A nebo bez něj na MoM je třeba použít publikované algoritmy, jak je podrobně popsáno výše. Riziko předčasné PE specifické pro pacienta se vypočítá pomocí metody založené na Bayesově metodě. Kalkulátor rizika je k dispozici zdarma na webových stránkách

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> a v mobilní aplikaci FMF. K dispozici je také v softwaru pro zdravotnickou dokumentaci. Žena je považována za vysoce rizikovou, pokud je riziko ≥ 1 ku 100 na základě kombinovaného testu v prvním trimestru s rizikovými faktory matky, MAP, PLGF a UTPI.^{1,136,171}

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Doporučení nejlepší praxe: Na základě publikované evidence je kombinovaný test v prvním trimestru vysoce efektivní pro predikci předčasné PE, nikoliv však PE v termínu porodu. Nejlepší model je ten, který kombinuje rizikové faktory matky s MAP, PLGF a UTPI. Efektivitu screeningu předčasné PE různých kombinací prvotrimestrálního testu na základě údajů ze tří dříve oznámených prospektivních neintervenčních screeningových studií, zahrnujících dohromady 61 174 jednočetných těhotenství, z nichž se u 1 770 (2,9 %) vyvinula PE, ilustruje tabulka 4.

Tab.č.4

Míra detekce screeningu 10 % předčasně narozené PE a termínované PE mateřskými faktory, biomarkery a jejich kombinací (převzato z Tan et al. ^{a)})

Metoda screeningu	Mezní hodnota rizika pro PE	Předčasná PE		Termín Tělesná náročnost	
		AUC	DR % (95% CI)	AUC	DR % (95% CI)
Rizikové faktory matky	1 v 62	0.788	44.8 (40.5–49.2)	0.735	33.5 (31.0–36.2)
Rizikové faktory matky plus					
MAP (směrný plán)	1 v 61	0.841	50.5 (46.1–54.9)	0.776	38.2 (35.6–40.9)
UTPI	1 z 60	0.853	58.4 (54.0–62.7)	0.733	35.2 (32.6–37.8)
PAPP-A	1 v 61	0.810	48.5 (44.1–52.9)	0.734	35.2 (32.7–37.9)
PLGF	1 v 62	0.868	60.6 (56.3–64.9)	0.745	34.5 (32.0–37.2)
MAPA, UTPI	1 v 61	0.891	68.4 (64.1–72.3)	0.772	41.4 (38.8–44.2)
MAPA, PAPP-A	1 z 60	0.855	55.8 (51.4–60.1)	0.774	39.1 (36.4–41.8)
MAPA, PLGF	1 v 65	0.895	66.1 (61.8–70.2)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
UTPI, PAPP-A	1 z 60	0.861	59.2 (54.8–63.5)	0.735	36.3 (33.7–39.0)
UTPI, PLGF	1 v 62	0.892	66.9 (62.7–70.9)	0.744	36.9 (34.3–39.6)
PLGF, PAPP-A	1 v 62	0.869	63.5 (59.2–67.6)	0.745	35.7 (33.1–38.4)
MAPA, UTPI, PAPP-A	1 v 61	0.896	68.2 (63.9–72.1)	0.773	40.6 (37.9–43.3)
MAPA, PAPP-A, PLGF	1 v 65	0.896	67.3 (63.1–71.3)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
MAPA, UTPI, PLGF	1 v 66	0.915	74.8 (70.8–78.5)	0.776	41.0 (38.3–43.7)
UTPI, PAPP-A, PLGF	1 v 63	0.892	68.2 (63.9–72.1)	0.745	36.9 (34.3–39.6)
MAPA, UTPI, PAPP-A, PLGF	1 v 66	0.916	74.8 (70.8–78.5)	0.777	41.3 (38.7–44.1)

Zkratky: PAPP-A, těhotenský plazmatický protein A; PLGF, placentární růstový faktor.

^aPřevzato se svolením nakladatelství Wiley z publikace Tan et al. [138](#).

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

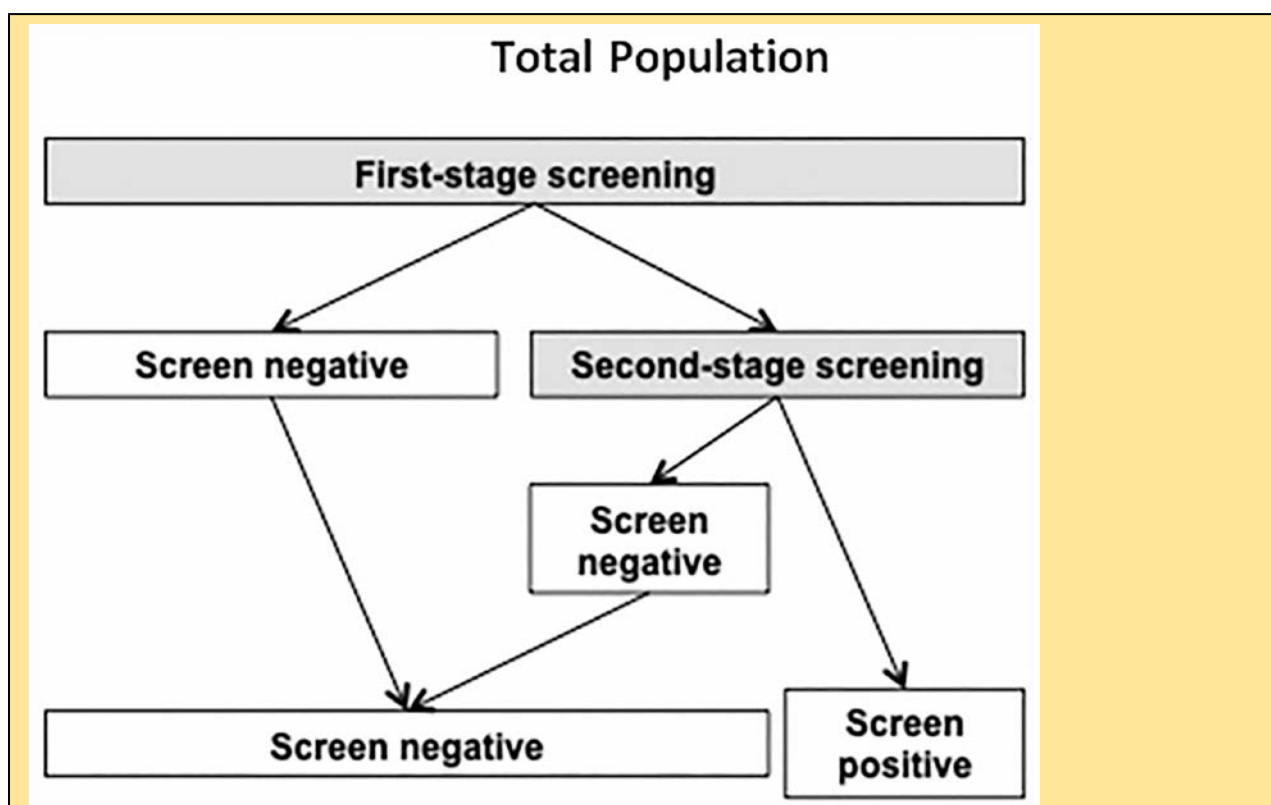
Pragmatické doporučení pro praxi: Pokud není možné měřit biochemické markery a/nebo UTPI, měla by být základním screeningovým testem kombinace rizikových faktorů matky s MAP, nikoliv pouze rizikové faktory matky. PAPP-A je užitečný, pokud není k dispozici měření PLGF a UTPI. Tyto varianty kombinovaného testu by však vedou ke snížení výkonnosti screeningu.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Střední ⊕⊕⊕○	Podmíněná

Jak bylo uvedeno výše, biomarkery jsou nejlépe využitelné v kombinované strategii pro predikci PE. Nedávno byl proveden systematický přehled, který hodnotil výkonnost jednoduchých rizikových modelů (pouze charakteristiky matky) oproti specializovaným modelům, které zahrnují specializované testy, jako je měření MAP, UTPI a/nebo biochemických markerů matky pro predikci PE. Bylo identifikováno 70 modelů z 29 studií (17 modelů pro predikci PE; 31 modelů pro predikci časně PE a 22 modelů pro predikci pozdní PE). Z nich 22 bylo jednoduchých modelů, zatímco 48 bylo klasifikováno jako specializované modely. Při porovnání jednoduchých a specializovaných modelů se ukázalo, že druhé jmenované modely dosahují při predikci časně a pozdní PE lepších výsledků než jednoduché modely, přičemž při fixní míře falešně pozitivních výsledků 5 % nebo 10 % dosáhly dodatečné 18% (95% CI 0-56) detekce pro predikci PE.¹⁷² Proto se pro predikci PE doporučuje spíše kombinace různých testů než jediný test.

Kontingenční test

Pragmatické doporučení pro praxi: V případě omezených zdrojů lze zvážit rutinní screening předčasně PE podle mateřských faktorů a MAP u všech těhotenství a vyhrazení měření PLGF a UTPI pro podskupinu populace vybranou na základě rizika odvozeného ze screeningu pouze podle mateřských faktorů a MAP (obrázek 4).



Obr. 4

Dvoustupňová strategie screeningu předčasné PE, při níž celá populace projde prvním stupněm screeningu podle mateřských faktorů a MAP a vybraná část osob považovaných za středně rizikové projde druhým stupněm screeningu podle PLGF a UTPI. Převzato z Wright et al.¹⁷³

Kvalita evidence	Síla doporučení
Střední ⊕⊕⊕○	Podmíněná

V prospektivní screeningové studii zahrnující více než 120 000 jednočetných těhotenství byla zkoumána účinnost screeningu předčasné PE pomocí této dvoustupňové strategie. Při fixní míře pozitivity screeningu 10 % bylo tímto dvoustupňovým screeninem dosaženo 71% záchytu, přičemž screening podle mateřských faktorů a MAP byl na základě výše popsaného kombinovaného algoritmu proveden v 11+0-13+6 týdnu těhotenství v prvním stupni a měření PLGF a UTPI bylo vyhrazeno pro druhý stupeň a pro 30 % populace.¹⁷³

Vícečetná těhotenství

Pragmatické doporučení pro praxi: Stejný kombinovaný test na PE v prvním trimestru u jednočetných těhotenství lze upravit pro screening u dvojčat. Vede k odhalení téměř všech postižených případů PE, ale s vysokou mírou pozitivity screeningu.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Střední ⊕⊕⊕○	Podmíněná

V prospektivní screeningové studii PE u 2 219 dvojčetných těhotenství, která prošla rutinním kombinovaným screeningem aneuploidii v prvním trimestru a následně se narodila dvě fenotypově normální živá nebo mrtvá miminka ve ≥ 24 . týdnu těhotenství, se ukázalo, že výskyt PE u dichoriálních a monochoriálních dvojčat je čtyřnásobně, resp. trojnásobně vyšší.¹⁷⁴ U dvojčat, u kterých se vyvinula PE, byly zvýšené hodnoty MAP a UTPI a snížené hodnoty PLGF a PAPP-A. Rozložení hodnot $\log_{10}$ MoM biomarkerů s gestačním věkem při porodu bylo podobné těm, která byla dříve zaznamenána u jednočetných těhotenství, a proto bylo rozhodnuto, že stejný kombinovaný test v prvním trimestru pro jednočetná těhotenství by mohl být použitelný i pro těhotenství dvojčat. Ve smíšené populaci jednočetných a dvojčetných těhotenství při kombinovaném screeningu podle mateřských faktorů, MAP, UTPL a PLGF a při hranici rizika 1:75 pro předčasnou PE byla míra detekce předčasné PE a všech PE u jednočetných těhotenství 77 %, resp. 57 % při 13 % pozitivitě screeningu; u dvojčetných těhotenství byla příslušná míra 99 %, resp. 97 % při 75 % pozitivitě screeningu.¹⁷⁴ Přidání PAPP-A nezlepšilo výsledky screeningu.

Prevence předtermínové preeklampsie v prvním trimestru těhotenství

Současný přístup k prevenci PE spočívá v zahájení podávání nízkých dávek aspirinu v dávce 75 mg nebo 81 mg denně u žen s vysokým rizikem, jak je definováno místně.^{2-4,16,128} Předpokládá se, že léčba nízkými dávkami aspirinu v těhotenství zabraňuje vzniku PE tím, že inhibuje biosyntézu placentárního tromboxanu A2 s minimálním vlivem na hladinu cévního prostacyklinu.¹⁷⁵ Enzym cyklooxygenáza hraje klíčovou roli v produkci prostacyklinu i tromboxanu A2. Aspirin inhibuje endoteliální cyklooxygenázu¹⁷⁶ a tento proces v krevních destičkách je nevratný, enzym je inhibován po celou dobu jejich života. Naproti tomu při opětovné syntéze enzymu v endoteliálních buňkách se produkce prostacyklinu obnoví relativně rychle. Tato selektivní inhibice cyklooxygenázy a z ní vyplývající změna poměru prostacyklinu k tromboxanu A2 v placentě tvoří základ použití aspirinu k prevenci nebo oddálení vzniku PE.

Crandon a Isherwood¹⁷⁷ prokázali, že nullipary, které v průběhu těhotenství užívaly aspirin více než jednou za čtrnáct dní, měly nižší riziko PE než ženy, které neměly hlášené užívání aspirinu v anamnéze. V roce 1985 otevřená randomizovaná studie ukázala, že mezi ženami s

rizikem PE nebo FGR na základě porodnické anamnézy nebylo těhotenství u žen, které dostávaly 300 mg dipyridamolu a 150 mg aspirinu od 12. týdne těhotenství až do porodu, komplikováno PE, ztrátou plodu a těžkým FGR ve srovnání s ženami v neintervenci skupině.¹⁷⁸ Přelomová metaanalýza zahrnující 31 randomizovaných studií prevence PE, zahrnující 32 217 těhotenství, ukázala, že u pacientek, které dostávaly protidestičkové látky, zejména aspirin, k prevenci PE, došlo k 10% snížení výskytu PE (RR 0,90; 95% CI: 0,84-0,97), předčasného porodu před 34. týdnem těhotenství a závažných nepříznivých výsledků těhotenství (PE, porod <34. týdne těhotenství, SGA dětí, úmrtí plodu nebo matky).¹⁷⁹ Bujold a kol.¹⁸⁰ prokázali, že nízké dávky aspirinu zahájené v ≤ 16. týdnu těhotenství u žen s rizikem PE významně snížily výskyt PE (RR 0,47; 95% CI: 0,34-0,65). Aspirin zahájený po 16. týdnu těhotenství však míru PE nesnížil (RR 0,81; 95% CI: 0,87-1,10).¹⁸⁰ Následné metaanalýzy shodně ukázaly, že podávání nízkých dávek aspirinu (50-150 mg/den) v ≤ 16. týdnu těhotenství ženám s rizikem PE významně snížilo výskyt PE, zejména předčasné PE (RR 0,22; 95% CI: 0,080-0,567).¹⁸¹ Tyto metaanalýzy navíc zdůraznily, že mezi další přínosy časné profylaxe aspirinem patří 50% snížení rizika FGR a 60% snížení rizika perinatálního úmrtí.¹⁸⁰ Tyto výsledky podnítily potřebu prospektivní randomizované studie, která by zhodnotila potenciální přínos aspirinu v prevenci PE.

Tento důkaz poskytla studie ASPRE (projekt č. 601852; číslo EudraCT 2013-003778-29; ISRCTN13633058; www.aspre.eu). Studie ASPRE ukazuje, že četnost porodů s předčasnou PE lze u vysoce rizikových žen snížit o 62 % podáváním aspirinu zahájeným v 11.-14. týdnu těhotenství.¹⁸² Studie ASPRE byla navržena tak, aby ověřila hypotézu, že aspirin v dávce 150 mg na noc od 11.-14. týdne do 36. týdne těhotenství ve srovnání s placebem povede ke snížení výskytu předčasné PE na polovinu. V této multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii byly ženy s jednočetným těhotenstvím, u nichž bylo pomocí kombinovaného testu v prvním trimestru zjištěno vysoké riziko předtermínové PE, randomizovány k podávání aspirinu (150 mg na noc) vs. placebo od 11.-14. týdne do 36. týdne těhotenství. Předtermínová PE se vyskytla u 1,6 % (13/798) účastnic ve skupině s aspirinem ve srovnání se 4,3 % (35/822) ve skupině s placebem (OR ve skupině s aspirinem 0,38; 95% CI 0,20-0,74). Při profylaxi aspirinem však nedošlo k významnému snížení výskytu termínové PE (OR ve skupině s aspirinem 0,95; 95% CI 0,57-1,57). Jako celkové měřítko adherence byl použit podíl užitých předepsaných tablet. Adherence byla dobrá, přičemž 80 % účastníků uvedlo, že užilo > 85 % požadovaného počtu tablet. Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v nežádoucích účincích. Mezi skupinami s placebem a aspirinem nebyl statisticky významný rozdíl v míře výskytu vaginálního krvácení (3,6 % vs. 2,6 %) a příznaků horní části gastrointestinálního traktu (7,4 % vs. 7,1 %). Zejména míra výskytu vaginálního krvácení (4,8 % vs. 2,9 %) a příznaků horní části gastrointestinálního traktu (6,8 % vs. 6,4 %) se významně nelišila u žen s normální hmotností oproti ženám s nadváhou v aspirinové skupině.

Sekundární analýza údajů 1 620 účastníků s 1 571 živě narozenými novorozenci dále ukázala, že celková délka pobytu na jednotce intenzivní péče byla podstatně delší ve skupině s placebem než ve skupině s aspirinem (1 696 vs. 531 dní). To odráželo významně kratší průměrnou délku pobytu u dětí přijatých na JIP ve skupině s aspirinem ve srovnání se skupinou s placebem (11,1 vs. 31,4 dne; zkrácení o 20,3 dne).¹⁸³ Celkově v celé populaci,

včetně nulové délky pobytu u dětí, které nebyly přijaty na JIP, byla průměrná délka pobytu delší ve skupině s placebem než ve skupině s aspirinem (2,06 vs. 0,66 dne; zkrácení o 1,4 dne). To odpovídalo zkrácení délky pobytu o 68 %.¹⁸³

Výsledky studie ASPRE poskytují definitivní důkaz, že účinného screeningu předčasné PE lze dosáhnout pomocí kombinovaného testu mateřských faktorů a biomarkerů v 11.-13. týdnu a že léčba aspirinem od prvního trimestru těhotenství může významně snížit riziko vzniku předtermínové PE. Navíc u těhotenství s vysokým rizikem předtermínové PE zkracuje podávání aspirinu délku pobytu na JIP o 68 %. Tato zjištění mají důsledky jak pro krátkodobý, tak pro dlouhodobý horizont a úspory, stejně jako pro přežití kojenců, jejich postižení a lidský kapitál.

FIGO vydává následující doporučení pro včasnou prevenci předtermínové PE:

Doporučení nejlepší praxe: Po prvotrimestrálním screeningu a vyhodnocení předtermínové PE by ženy, u nichž bylo zjištěno vysoké riziko, měly dostávat profylaxi aspirinem, která by měla začít v 11+0-14+6 týdnu těhotenství v dávce ~150 mg a měla by se užívat každý večer až do 36. týdne těhotenství, kdy dojde k porodu, nebo kdy je diagnostikována PE.¹⁷¹

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Toto doporučení je podpořeno důkazy ze studie ASPRE.¹⁸² Volba pro doporučení večerního užívání nízkých dávek aspirinu je založena na výsledcích randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, chronoterapeutické studie na 350 ženách s vysokým rizikem. Tato studie prokázala, že ženy užívající nízké dávky aspirinu v dávce 100 mg měly ve srovnání s placebem významně nižší poměr rizika (HR) závažných nežádoucích účinků, složeného z PE, předčasného porodu, FGR a IUFD (HR 0,35, 95% CI: 0,22-0,56), a že výskyt závažných nežádoucích účinků byl významně nižší u žen užívajících nízké dávky aspirinu večer ve srovnání s ranními a odpoledními hodinami (HR 0,19, 95% CI 0,10-0,39).¹⁸⁴

Nejnovější systematický přehled a metaanalýza, které zahrnovaly 16 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 18 907 účastníky, prokázaly, že podávání aspirinu bylo spojeno se snížením rizika předtermínové PE (RR: 0,62, 95% CI 0,45 až 0,87). Nebyl však zjištěn žádný významný vliv na termínovou PE (RR: 0,92, 95% CI 0,70 až 1,21). Pouze podskupina, ve které byl aspirin nasazen v ≤ 16. týdnu těhotenství v dávce ≥ 100 mg/den, byla spojena se snížením frekvence předčasné PE [RR 0,33 (0,19-0,57); p=0,0001]. Aspirin zahájený po 16. týdnu těhotenství nebo podávaný v denní dávce <100 mg nebyl spojen se signifikantním snížením četnosti předčasné nebo termální PE.¹⁸⁵ Navrhované dávky aspirinu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tab. 5

Doporučené dávkování aspirinu je uvedeno níže.

Hmotnost	Denní dávka	Způsob podání
<40 kg	100 mg	1 × 100 mg
≥40 kg	~150 mg	2 × 60 mg 2 × 75 mg 2 × 81 mg 1 × 100 mg + 1/2 × 100 mg (druhou polovinu zlikvidujte) 1/2 × 300 mg (druhou polovinu zlikvidujte)

Nízká dávka aspirinu je definována jako dávka <300 mg/den. V roce 1979 Masotti et al¹⁸⁶ prokázali, že aspirin v dávce 2,5-3,5 mg/kg je dávka potřebná k dosažení konzistentní inhibice agregace krevních destiček s mírnou inhibicí produkce prostaglandinů. Doporučená dávka 150 mg/den postačuje pro průměrnou ženu s hmotností 65 kg při vstupním vyšetření v těhotenství.

Pragmatické doporučení pro praxi: Pokud není možné zajistit výše uvedený režim aspirinu, měla by být minimální dávka aspirinu předepisovaná ženám s vysokým rizikem 100 mg/den.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Střední ⊕⊕⊕○	Podmíněná

Doporučení nejlepší praxe: ženy s vysokým rizikem musí být informovány a poučeny o důležitosti dodržování léčby a jejich dodržování musí být hodnoceno při každé návštěvě před porodem.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

V sekundární analýze údajů ze studie ASPRE byl hodnocen vliv adherence na příznivý účinek aspirinu v prevenci předtermínové PE. Zvolená mezní hodnota pro dobrou compliance byla nově definována jako více než 90 %, což vycházelo z explorativní analýzy účinku léčby. Předtermínová PE se vyskytla u 5/555 (0,9 %) žen ve skupině aspirinu s adherencí větší nebo rovnou 90 %, u 8/243 (3,3 %) žen ve skupině aspirinu s adherencí menší než 90 %, u 22/588 (3,7 %) účastníků ve skupině placebo s adherencí větší nebo rovnou 90 % a u 13/234 (5,6 %) účastníků ve skupině placebo s adherencí menší než 90 %. OR ve skupině aspirinu pro předtermínovou PE bylo 0,24 (95% CI, 0,09-0,65) pro adherenci větší než 90 % a 0,59 (95% CI, 0,23-1,53) pro adherenci menší než 90 %. Příznivý účinek aspirinu v prevenci předtermínové PE je závislý na adherenci.¹⁸⁷ Kromě toho nebyla prokázána heterogenita účinku aspirinu v podskupinách definovaných podle charakteristik matky a porodnické anamnézy, s výjimkou chronické hypertenze. U žen s chronickou hypertenzí se předčasná PE vyskytla v 10,2 % (5/49) ve skupině s aspirinem a v 8,2 % (5/61) ve skupině s placebem (upravené OR 1,29; 95% CI, 0,33-5,12); příslušné hodnoty u žen bez chronické hypertenze byly 1,1 % (8/749) ve skupině s aspirinem a 3,9 % (30/761) ve skupině s placebem (upravené OR 0,27; 95% CI, 0,12-0,60). Profylaktický aspirin nemusí být při snižování rizika předtermínovou PE u žen s chronickou hypertenzí tak účinný jako u ostatních vysoce rizikových skupin. Dále u žen s adherencí vyšší než 90 % bylo upravené OR ve skupině s aspirinem 0,24 (95% CI, 0,09-0,65), v podskupině s chronickou hypertenzí 2,06 (95% CI, 0,40-10,71) a u žen bez chronické hypertenze 0,05 (95% CI, 0,01-0,41).

Pragmatické doporučení pro praxi: Pokud se objeví vaginální špinění, musí být řádně zváženo, ale není nutné přerušit profylaxi aspirinem.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Vysoká ⊕⊕⊕⊕	Silná

Několik systematických přehledů randomizovaných studií prokázalo, že užívání nízkých dávek aspirinu během těhotenství není spojeno s krvácivými komplikacemi.^{179,188,189} Studie U.S. Preventive Services Task Force, která zahrnovala více než 23 000 těhotných žen, ukázala, že riziko abrupce placenty (RR 1,17; 95% CI: 0,93-1,48) a poporodního krvácení (RR 1,02; 95% CI: 0,96-1,09) se s užíváním aspirinu významně nezvyšuje.¹⁸⁸ Navíc ženy, které během těhotenství užívaly nízké dávky aspirinu, měly podobné průměrné krevní ztráty jako ženy, které nízké dávky aspirinu neužívaly.¹⁸⁸ Nedávná metaanalýza zahrnující 12 585 těhotných žen ukázala, že užívání aspirinu v dávce <100 nebo ≥100 mg/den, bez ohledu na dobu zahájení užívání (≤16 nebo >16 týdnů), nebylo spojeno se zvýšeným rizikem abrupce placenty nebo předporodního krvácení.¹⁹⁰ Ve studii ASPRE neměly ženy, které užívaly aspirin, zvýšené riziko krvácivých nežádoucích účinků.¹³⁶ V průběhu studie nebylo ženám s vaginálním špiněním doporučeno přerušit podávání zkušební medikace.

Doporučení nejlepší praxe: u žen s nízkým příjmem vápníku (<800 mg/den) může buď náhrada vápníku (≤1 g elementárního vápníku/den), nebo suplementace vápníku (1,5-2 g elementárního vápníku/den) snížit zátěž časnou i pozdní PE.¹⁹¹

Kvalita evidence	Síla doporučení
Nízká ⊕⊕○○	Podmíněná

PE byla konzistentně snížena při podávání nízkých dávek vápníku s doplňkovými látkami nebo bez nich (devět studií, 2234 žen, RR 0,38; 95% CI 0,28-0,52), stejně jako u podskupin: samotné nízké dávky vápníku (čtyři studie, 980 žen, RR 0,36; 95% CI 0,23-0,57); nízká dávka vápníku plus kyselina linolová (dvě studie, 134 žen, RR 0,23; 95% CI 0,09-0,60); nízká dávka vápníku plus vitamin D (dvě studie, 1060 žen, RR 0,49; 0,31-0,78) a trend pro nízkou dávku vápníku plus antioxidanty (jedna studie, 60 žen, RR 0,24; 95% CI 0,06-1,01). Celkové výsledky byly v souladu s jedinou kvalitní studií samotné nízké dávky vápníku (171 žen, RR 0,30; 95% CI 0,06-1,38). V případě vysokých dávek vápníku bylo průměrné riziko vysokého krevního tlaku sníženo při suplementaci vápníkem (oproti placebo (12 studií, 15 470 žen: RR 0,65, 95% CI 0,53-0,81). V souvislosti se suplementací vápníkem došlo ke snížení průměrného rizika PE (13 studií, 15 730 žen: RR 0,45, 95% CI 0,31-0,65). Účinek byl největší u žen s nízkým výchozím příjmem vápníku (8 studií, 10 678 žen: RR 0,36, 95% CI 0,20-0,65) a u žen vybraných jako vysoce rizikové (5 studií, 587 žen: RR 0,22, 95% CI 0,12-0,42). Různé metody výběru žen s vysokým rizikem omezují klinickou využitelnost těchto souhrnných výsledků.¹⁹¹

Pragmatické doporučení pro praxi: u vysoce rizikových žen, které jsou citlivé nebo alergické na aspirin, a při absenci jiných osvědčených intervencí je vhodné pečlivé sledování a vyčkávání. Ty zahrnují časté klinické monitorování krevního tlaku a/nebo domácí monitorování krevního tlaku k zajištění včasné diagnózy PE. Údajný přínos dalších léčebných postupů, jako je heparin, vitamin C a E, hořčík, foláty, metformin, statin, pro profylaxi předčasné PE není zatím založen na věrohodných důkazech a jejich použití pouze za účelem prevence předčasné PE v těhotenství není odůvodněné ani doporučeno.¹⁹²⁻¹⁹⁸

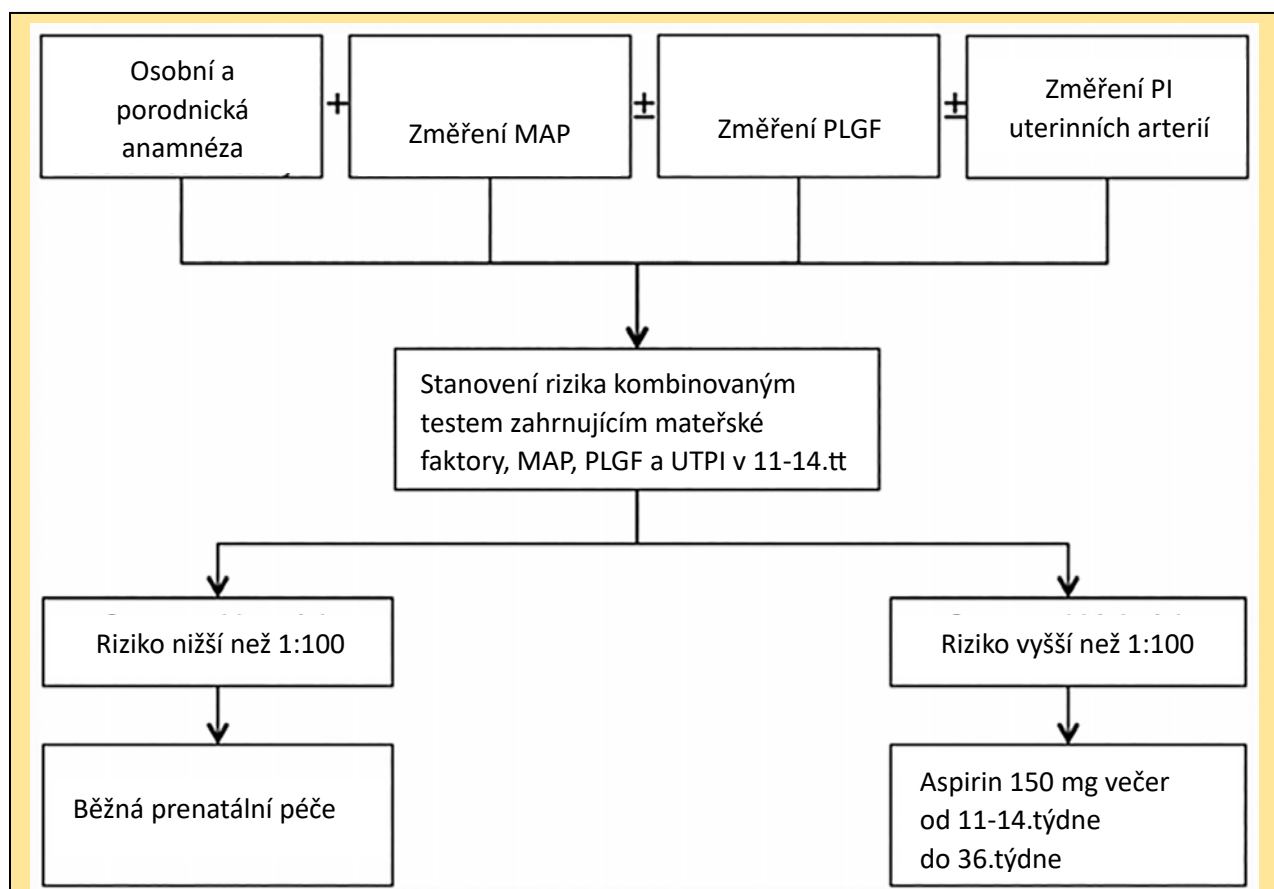
Kvalita evidence	Síla doporučení
Velmi nízká ⊕○○○	Podmíněná

Pragmatické doporučení pro praxi: u žen s vícečetným těhotenstvím lze zvážit použití nízkých dávek aspirinu k prevenci PE, avšak evidence je slabá a je zapotřebí dalšího výzkumu.

Kvalita evidence	Síla doporučení
Velmi nízká ⊕○○○	Podmíněná

Nejnovější systematický přehled a metaanalýza šesti randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 898 těhotenství prokázaly významné snížení rizika PE (RR, 0,67; 95% CI, 0,48-0,94) a mírné PE (RR, 0,44; 95% CI, 0,24-0,82), nikoli však závažné PE (RR, 1,02; 95% CI, 0,61-1,72) při použití nízkých dávek aspirinu. Riziko SGA se nezměnilo (RR, 1,09; 95% CI, 0,80-1,47). Snížení rizika PE se nelišilo u žen randomizovaných před (RR, 0,86; 95% CI, 0,41-1,81) ani po 16. týdnu těhotenství (RR, 0,64; 95% CI, 0,43-0,96) ($p = 0,50$). Autoři dospěli k závěru, že aktuální evidence, která by podporovala použití nízkých dávek aspirinu v prevenci PE a SGA novorozenců ve vícečetné graviditě, je nízká.¹⁹⁹

Iniciativa FIGO pro PE má poskytnout praktický a pragmatický návod pro národní asociace k přijetí a prosazování jednotného přístupu k předvídání a prevenci předtermínové PE pro všechny země a regiony na základě jejich finančních, lidských a infrastrukturních zdrojů. Cesta k prevenci a screeningu předtermínové PE je znázorněna na obrázku 5.



Obr. 5 Schéma screeningu a prevence předtermínové PE

Výzva č.4

- FIGO přijímá a podporuje stanovisko Fetal Medicine Foundation, že všechny těhotné ženy by měly projít screeningem na stanovení rizika předtermínové preeklampsie pomocí kombinovaného testu v prvním trimestru, který má zahrnovat všechny tyto položky: mateřské faktory, střední arteriální tlak, pulzatilní indexy děložních tepen a placentární růstový faktor a má být jednokrokovým testem.
- FIGO přijímá a podporuje stanovisko Fetal Medicine Foundation, že u žen s vysokým rizikem, stanoveným kombinovaným testem v prvním trimestru, by měl být aspirin v dávce 150 mg na noc zahájen v 11.-14 + 6 týdnu těhotenství až do 36. týdne, do okamžiku porodu (*v případě předčasného porodu pozn. překladaatele*) nebo je diagnostikována preeklampsie.
- Vzhledem k prostředkům v zemích se středními příjmy by se měly zvážet varianty kombinovaného testu v prvním trimestru, ale základním testem by měly být rizikové faktory matky a střední arteriální tlak.
- FIGO vyzývá všechny země a jejich členské asociace, aby přijaly a podporovaly strategie na zlepšení přístupu k prenatalní péči a podporovaly časnou registraci.
- FIGO vyzývá všechny země a jejich členské asociace, aby zajistily, že se hodnocení rizika a testování na předtermínovou preeklampsii, které je adekvátní zdrojům, stane nedílnou součástí rutinního protokolu hodnocení v prvním trimestru těhotenství, který je nabízen ve zdravotnických zařízeních, které pečují o těhotné.

Metoda screeningu závislá na množství finančních prostředků

Implementace doporučení je trvalou výzvou. Skutečnost je taková, že většina rozvojových zemí na celém světě není schopna zavést program prvotrimestrálního screeningu předčasného těhotenství na základě kombinovaného testu.

Doporučení, která jsou rigidní a v reálném prostředí nepraktická, nebudou nejspíše realizována, a proto mohou mít malý nebo žádný dopad. Na druhou stranu pragmatická, ale ne zcela ideální doporučení mohou mít významný dopad díky rozsáhlejší implementaci.

Přístup FIGO je trojí: (1) propagovat, podporovat a obhajovat ideální pokyny založené na evidenci, (2) nabízet pragmatické možnosti pro situace s omezenými zdroji na základě místních zkušeností podpořených méně než optimálními důkazy a (3) podporovat výzkum zaměřený na zlepšení evidence v kontextech s dobrými zdroji i s omezenými zdroji.

Doporučení FIGO vycházejí z dostupných zdrojů na úrovni jednotlivých zemí a z poznatků o místní praxi. Země na celém světě spadají do čtyř kategorií zdrojů. I v rámci jednotlivých zemí jsou patrné rozdíly. V bohaté zemi mohou být oblasti s nedostatečně financovanou péčí a

naopak v zemi s nízkými nebo středními zdroji může být "nejmodernější" péče v soukromém sektoru pro několik vybraných pacientů.

Země s vysokým množstvím zdrojů: Patří sem země nebo regiony jako Severní Amerika, západní Evropa, Japonsko, Jižní Korea, Austrálie atd.

Země s vyššími středními zdroji: Patří sem země jako Brazílie, Čína, Kolumbie, Maďarsko, Malajsie, Mexiko, Rumunsko, Jihoafrická republika, Turecko atd.

Země s nízkými středními zdroji: Patří sem země jako Indie, Indonésie, Pákistán, Nigérie, Egypt, Vietnam, Filipíny atd.

Země s nízkými zdroji: Patří sem země jako Bangladéš, Nepál, Kambodža, Keňa, Tanzanie, Uganda, Etiopie, Kongo, Sierra Leone atd.

V zemích s nízkými a středními příjmy, kde jsou zdroje omezené, lze uvažovat o různých variantách kombinovaného testu v prvním trimestru, ale základním testem je ten, který kombinuje rizikové faktory matky s MAP. Při absenci jednoho nebo dvou biomarkerů lze stále provést výpočet rizika, ale míra detekce předčasné PE bude snížena, což zase povede ke snížení velikosti účinku profylaxe aspirinem, ale může umožnit, aby tato metoda byla ekonomicky proveditelná.

Vzhledem k tomu, že 99 % závažné nemoci se vyskytuje v prostředí s nízkými a středními příjmy, je třeba veškeré strategie predikce a prevence aplikovat v těchto podmínkách, aby bylo možné ovlivnit globální zátěž. Odhaduje se, že na PE ročně zemře 70 000 žen. Země s nízkými a středními příjmy jsou neúměrně postiženy úmrtím matek, kterému se lze vyhnout, přičemž 84 % úmrtí se vyskytuje v subsaharské Africe a jižní Asii.²⁰⁰ Regionální rozdíly v hypertenzi v těhotenství jako příčině mateřské úmrtnosti jsou rovněž patrné, přičemž nejvyšší zátěž je v Latinské Americe a Karibiku, kde je zodpovědná za 22 % úmrtí ve srovnání se 14 % v celosvětovém měřítku. Na každou zemřelou ženu připadá dalších 20 žen, které trpí život limitující morbiditou.

Predikce a prevence PE je důležitým cílem při snižování mortality a morbidit, kterým se lze vyhnout, v celosvětovém měřítku, ale umožnit to v různých zdravotnických systémech zůstává výzvou. Predikční modely založené na časných charakteristikách matky pro zlepšení stratifikace rizika vyžadují kontakt se zdravotnickými službami v prvním trimestru.

Systematická analýza návštěv včasné prenatální péče v letech 1990-2013 ukázala, že ačkoli celosvětově vzrostlo pokrytí o 40 %, v roce 2013 bylo v zemích s nízkými příjmy pouze 24 % návštěv ve srovnání s 82 % v zemích s vysokými příjmy.²⁰¹ Ačkoli se pokrok v pokrytí prenatální péče v čase zlepšuje, stále zdaleka není univerzální. Při zvažování přístupů ke zlepšení kvality a pokrytí péče je zásadní další pochopení kontextuálních faktorů ovlivňujících překážky v předporodní péči, jako je přijatelnost, cenová dostupnost a geografická dostupnost.

Příkladem snahy o zvýšení pokrytí jsou komunitní strategie, jako jsou mobilní kliniky, nicméně kvalita péče v těchto zařízeních byla hodnocena jen zřídka. Průřezová studie srovnávající kvalitu předporodní péče mezi stálými a mobilními klinikami na Haiti zjistila nízkou míru odesílání žen, přičemž 95 % žen, u nichž byla zjištěna hypertenze, nebylo odesláno na vyšší

úroveň péče za účelem vyšetření proteinurie.²⁰² To zdůrazňuje potřebu zaměřit se na vzdělávání poskytovatelů, důsledné dodržování klinických pokynů a zlepšení postupů odesílání.

Je třeba prosazovat přístup založený na zdravotnických systémech, zejména v zemích s nízkými a středními příjmy, kde jsou systémy nejslabší. Soustředění se pouze na poskytování zdravotnických služeb nebo na nové technologie zaměřené na predikci rizik pravděpodobně samo o sobě nepomůže snížit zátěž úmrtnosti a nemocnosti. Zůstává však důležitým cílem a musí být doprovázena nezbytnými cestami k poskytování účinné profylaxe, například pomocí aspirinu. Ačkoli je tato strategie cenově dostupná, musí být zavedena osvěta a způsoby předepisování/podávání, má-li být účinná. Proto je třeba se zabývat také personálním zajištěním, dostupností základních léků, informačními systémy, řízením a financováním.

Priority pro prostředí s nedostatečnými zdroji je zaměřit se na dostupnost přesných a funkčních přístrojů pro monitorování krevního tlaku, vybavení pro hodnocení rizika, jako je proteinurie, školení personálu (zejména pokud se má pro screening používat ultrazvuk), včetně vhodného eskalačního a řídicího postupu, zajištění spolehlivých dodavatelských řetězců pro poskytování aspirinu, antihypertenziv a síranu hořečnatého a dostupnost laboratorních služeb. To bude muset probíhat souběžně s jakoukoli strategií provádění prevence.

V zemích s vysokými příjmy byla vyhodnocena ekonomická efektivita přístupu včasné predikce a prevence PE a ta prokázala značnou úsporu nákladů.²⁰³ V zemích s nízkými a středními příjmy však existuje řada systémových překážek, které budou mít dopad na implementaci, hodnocení a udržitelnost těchto přístupů. Ekonomická analýza základních screeningových zařízení, jako jsou tlakoměry a papírky pro orientační hodnocení bílkoviny v moči, pro použití v prostředí s nízkými zdroji ukázala, že jednoduché přístroje jsou nákladově nejefektivnější.²⁰⁴ V tomto kontextu je třeba vyhodnotit sofistikovanější přístroje pro screening v prvním trimestru těhotenství. Je zapotřebí další práce na vyhodnocení rovnováhy mezi vyšší detekcí versus náklady na screening se současnými úspěšnými predikčními algoritmy a způsoby léčby při aplikaci v prostředí s nízkými příjmy.

Klíčovou překážkou včasné predikce a prevence PE v rozvojových zemích je opožděná první předporodní návštěva nebo dokonce kontakt se zdravotnickým pracovníkem. Dále se na mnoha místech v současné době krevní tlak vůbec neměří. Větší úsilí o zvýšení povědomí o výhodách včasné předporodní návštěvy zaměřené na ženy v reprodukčním věku, pracovníky primární zdravotní péče, svépomocné skupiny žen atd. spolu s rozvojem dovedností poskytovatelů primární zdravotní péče v oblasti hodnocení rizika, přesného měření tlaku, poradenských dovedností; zajištění dostupnosti aspirinu a dodržování léčby a následné kontroly bude mít mnohem větší dopad na výsledky PE než zpřístupnění pokročilejší technologie a protokolů testování. Začlenění hodnocení rizika PE jako nedílné součásti základního protokolu hodnocení prvního trimestru - měření hmotnosti, tlaku, hemoglobinu, cukru v krvi atd. bude mít velký vliv na zlepšení implementace.

Výzva č. 5

- Všechny země jsou povinny zavést nejlepší postupy testování a managementu preeklampsie, jaké mohou.
- FIGO si je vědoma, že pro dosažení celosvětového pokroku musí být Indie, Čína, Nigérie, Pákistán, Filipíny, Indonésie, Bangladéš, Brazílie a Mexiko hlavními cíli, na které se soustředí pozornost v oblasti preeklampsie.

Ekonomická efektivita screeningu preeklampsie

Je dobře známo, že na prevenci morbidity a mortality spojené s PE je třeba vynaložit značné prostředky na zdravotní péči a že v důsledku toho jsou náklady na mateřskou i novorozeneckou péči u nekomplikovaného těhotenství vyšší. Vzhledem k relativní četnosti tohoto onemocnění jsou tyto náklady pro systém zdravotní péče významné a široké zavedení strategie predikce/prevence by pomohlo tuto zátěž zmírnit. Vzhledem k tomu, že nejlepší testy pro predikci zahrnují multifaktoriální model, který zahrnuje řadu vyšetřovacích nástrojů, mnozí považují screening za složitý a nákladný. Proto je důležité si nejprve uvědomit současné náklady na PE - a potenciální přínos při vynaložení zlomku částky, která by se vrátila díky účinné prevenci na komplexní screening.

Uváděné náklady na preeklampsii se v závislosti na jurisdikci značně liší. Příkladem mohou být náklady uváděné v rámci systémů zdravotní péče v USA a Irsku. Přehled fakturačních údajů shromážděných kalifornským zdravotnickým programem Medi-Cal odhadl náklady na nekomplikovaný vaginální porod v roce 2011 na 4500 USD (4900 USD na základě indexu spotřebitelských cen do roku 2017).²⁰⁵ Průměrné přírůstkové náklady na těhotenství komplikované hypertenzní chorobou činily 8200 USD - s odhadovanými celkovými přírůstkovými náklady na všechny kalifornské porody ve výši více než 200 milionů USD. Náklady byly nejvyšší u žen, které měly závažné onemocnění vyžadující porod v časném (<34. týdnu) těhotenství. V této kohortě činily přírůstkové náklady 70 100 USD na jedno těhotenství. Ačkoli v Irsku byly náklady na nekomplikovaný porod údajně nižší (3 000 US dolarů), u těhotenství postižených PE došlo k podobnému nárůstu nákladů (přírůstek 3 300 US dolarů).²⁰⁶

Díky propojení souborů mateřských a neonatologických databází je možné ukázat, že převažující příčinou zvýšených nákladů na předčasný porod je neonatologická péče.²⁰⁷ Zatímco náklady na mateřskou péči se u žen, které potřebují porodit před 32. týdnem těhotenství, zvyšují 2,7krát, náklady na neonatologickou péči se zvyšují 35krát. Předčasný porod postihuje pouze 8 % populace, ale je zodpovědný za 61 % všech nákladů. Porod před 32. týdnem těhotenství postihuje pouze 1 % novorozenců, ale je zodpovědný za 36 % nákladů na porodnictví. Třetí kalifornský soubor dat ukázal, že tato rozpětí platí pro preeklampsii i další komplikace. V této sérii byla popsána nákladová zátěž ve výši 1 311 amerických dolarů v 36. týdnu těhotenství - ve srovnání se 150 000 americkými dolary v 26. týdnu těhotenství.²⁰⁸

Autoři předpokládají, že roční zátěž USA způsobená PE v roce 2012, včetně péče o matku a dítě po dobu prvních 12 měsíců po porodu, činila 2,18 miliardy amerických dolarů.

Systematický přehled literatury ukazuje, že existují pouze čtyři nákladově efektivní analýzy zaměřené na intervence pro prevenci PE. Tři z nich zkoumají vliv aspirinu, čtvrtá se zaměřuje na potenciální hodnotu suplementace vápníkem.

První práce, která hodnotila ekonomickou hodnotu komplexního systému prvotrimestrálního screeningu (s využitím charakteristik matky, biomarkerů placentárního proteinu 13 a PLGF a UTPI), popsala tři konečné body: prevalenci PE, náklady do propuštění po porodu a přírůstek nákladů na rok života upravený o kvalitu (QALY), aby se zabránilo perinatálnímu úmrtí.²⁰⁹ Autoři neurčovali intervenci a navrhovali, že lze použít nízké dávky aspirinu, vápníku nebo vitaminové suplementace - buď samostatně, nebo v kombinaci - a pomocí analýzy senzitivity k demonstrovali rozdíl efektu. Autoři definovali náklady na základě izraelského systému zdravotní péče a také prokázali, že nákladový přínos byl ovlivněn prevalencí onemocnění. Na základě těchto modelů autoři dospěli k závěru, že screening PE je efektivní v různých scénářích.

Werner a spol.²¹⁰ použili rozhodovací model k určení, která ze čtyř možných strategií prevence PE je nákladově nejefektivnější. Zahrnuté postupy byly: žádná profylaxe, poskytování aspirinu ženám považovaným za vysoce rizikové v souladu s doporučeními ACOG nebo US Preventative Services Task Force nebo univerzální profylaxe.^{17,129} Náklady vycházely z cen zdravotní péče v USA. Model ukázal, že jak přístup US Preventative Services Task Force, tak univerzální profylaxe vedly k podobnému a významnému snížení prevalence PE, přičemž hlavní rozdíl spočíval v tom, že 76,5 % žen by při použití prvního přístupu nebyl aspirin předepsán. Autoři navrhli zavést jednu z těchto politik u všech čtyř milionů těhotných žen v USA, protože by to vedlo k úspoře nákladů ve výši přibližně 370 milionů USD (podobně při použití obou přístupů).

Levná intervence (aspirin) činí politiku plošného screeningu atraktivní a snadno obhajitelnou. Je však důležité si uvědomit, že navzdory skutečnosti, že aspirin je v současné době doporučován k profylaxi, je léčena pouze menšina žen s vysokým rizikem, a medikace často nezačíná ve vhodnou dobu.²¹¹ Za druhé, neexistují zde žádné vysoce kvalitní důkazy prokazující, že politika všeobecné profylaxe funguje (univerzální se myslí dávat aspirin všem, nikoliv jen rizikové skupině *pozn.překladatale*). Zatřetí, mnoho těhotných žen se raději vyhýbá užívání léků v těhotenství a compliance je pravděpodobně špatná. Ačkoli bezpečnostní profil aspirinu je dobrý, nedávné epidemiologické údaje naznačují, že tento lék může být spojen s malým zvýšením rizika narození dítěte postiženého dětskou mozkovou obrnou.²¹² Relativní riziko dětské mozkové obrny je mnohem nižší než riziko spojené s předčasným porodem - nemá to tedy vliv na těhotenství považovaná za vysoce riziková prostřednictvím formálních multivariačních screeningových programů, ale mělo by to přimět lékaře k větší obezřetnosti ohledně univerzálního předepisování.

Studie ASPRE neprokázala významné snížení počtu přijetí na jednotku intenzivní péče (6,8 % u kontrolních skupin oproti 6,2 % u vysoce rizikových žen, kterým byl předepsán aspirin), ale prokázala významné snížení délky pobytu (31,4 dne oproti 11,1 dne).¹⁸³ To odpovídá 68%

snížení délky pobytu u skupiny léčené aspirinem - a odpovídajícímu snížení nákladů na novorozence - které, jak již bylo popsáno, jsou v těchto modelech dominantními náklady.

Před zavedením prvotrimestrálního screeningu PE zkoumala kanadská skupina potenciální nákladový přínos screeningu s aspirinovou profylaxí u vysoce rizikových žen.²⁰³ Skupina použila model rozhodovací analýzy, který přiřazoval pravděpodobnosti a související náklady v jednotlivých uzlech na základě místních publikovaných údajů a veřejných databází. Intervence napodobovala intervenci popsanou v ASPRE a ta byla porovnávána se současným standardem péče (předepsání 81 mg aspirinu na základě anamnézy matky). Analýza citlivosti byla provedena za účelem změny využití screeningu a pravděpodobnosti předepsání aspirinu, pokud se zjistí, že patříte do vysoce rizikové skupiny. Model ukázal, že prvotrimestrální screening a předepisování aspirinu ženám s vysokým rizikem vedlo jak ke snížení prevalence onemocnění, tak k úspoře nákladů kanadského zdravotního systému ve výši 14,4 milionu kanadských dolarů. Tato úspora byla prokázána navzdory konzervativnímu charakteru některých výpočtů nákladů. Náklady na porod matky/dítěte ve věku <34 týdnů těhotenství byly vyčísleny pouze na 13 268,21 CAD, proto mohou být úspory nákladů na prevenci časné PE podhodnoceny. Náklady na prvotrimestrální screening byly odhadnuty na 668,84 CAD; nicméně za okolností, kdy se provádí prvotrimestrální screening aneuploidií, jsou pravděpodobně nižší (100 CAD za test) - což by vedlo ke snížení nákladů (a dalším úsporám zdravotního systému) o dalších 220 milionů CAD ročně.

Čtvrtá analýza nákladové efektivity se zaměřila na profylaxi vápníkem a pomocí rozhodovacího analytického modelu zkoumala dopad této léčby, pokud by byla předepsána všem těhotným ženám, ženám s vysokým rizikem PE nebo ženám s nízkým příjmem vápníku ve stravě.²¹³ Tyto tři modely vedly k odpovídajícímu snížení prevalence onemocnění o 25 %, 8 % a 13 % - všechny prokázaly úsporu nákladů v rozmezí od 2 do 4,6 milionu EUR na 100 000 těhotenství. Nízké náklady na intervenci opět činí univerzální profylaxi atraktivní.

Žádný z těchto modelů dostatečně nezohlednil dlouhodobé zdravotní účinky PE. Ačkoli jsou cerebrovaskulární příhody u matek vzácné, Pourat a spol.²⁰⁵ odhadli celoživotní náklady na takovou příhodu u 25leté ženy na 659 156 amerických dolarů. Podobně ženy, které prodělaly PE, mají ve středním věku vyšší riziko dalších kardiovaskulárních patologií, kterým lze předejít účinným prvotrimestrálním screeninem a profylaxí. U předčasně narozených dětí je významné riziko dětské mozkové obrny a opožděného neurologického vývoje - postižení, s nimiž jsou spojeny odhadované náklady ve výši 38 250 amerických dolarů ročně.²⁰⁵ Tyto děti/mladí dospělí mají také vyšší riziko hypertenze, diabetu 2. typu a metabolického syndromu - to vše je spojeno s vlastní zátěží a náklady na zdravotní péči.

K prokázání hodnoty screeningu v prvním trimestru u různých populací s různou prevalencí onemocnění a různými modely/náklady na lékařskou péči je zapotřebí dalších nákladově efektivních analýz. Do této chvíle všechny modely naznačovaly, že zavedení predikce a prevence v prvním trimestru dominuje nad současnými strategiemi screeningu. To je do značné míry dáno úsporou nákladů spojenou se snížením počtu předčasných porodů.

Poděkování

Tento projekt byl financován z neomezeného vzdělávacího grantu společnosti PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, USA, zastoupené Yvonne Parkerovou.

Prohlášení o financování NIH: Tento výzkum byl částečně podpořen těmito institucemi: Perinatology Research Branch, Division of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services (NICHD/NIH/DHHS); a částečně z federálních prostředků NICHD/NIH/DHHS na základě smlouvy č. HHSN275201300006C.

Dr. Romero přispěl k této práci v rámci svých oficiálních povinností jako zaměstnanec federální vlády Spojených států amerických.

Seznam zkratk

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
APS	Anti-phospholipid syndrome
ART	Assisted reproductive technologies
ASPRE	Combined multi-marker screening and randomised patient treatment with aspirin for evidence-based pre-eclampsia prevention
AUC	Area under receiver operating characteristic curve
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CRL	Crown-rump length
dBp	Diastolic blood pressure
DR	Detection rate
FGR	Fetal growth restriction
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GI	Gastrointestinal
GWAS	Genome-wide association studies
HR	Hazard ratio
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet

IAD	Inter-arm difference
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection
IGF	Insulin-like growth factor
IQ	Intelligence quotient
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUFD	Intrauterine fetal death
IUI	Intrauterine insemination
IVF	<i>In vitro</i> fertilization
MAP	Mean arterial pressure
MoM	Multiple of median
NCDs	Non-communicable diseases
NHFA	National Heart Foundation of Australia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal intensive care unit
OR	Odds ratio
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein-A
PE	Preeclampsia
PIGF	Placental growth factor
POC	Point of Care
RR	Relative risk
sBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemic lupus erythematosus
UA	Umbilical artery
USA	United States of America
UK	United Kingdom

UTPI	Uterine artery pulsatility index
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGF-R1	Vascular endothelial growth factor receptor 1

Poznámky pod čarou

Prohlášení: Autoři nemají žádný střet zájmů, který by museli oznámit.

Doprovodné informace

Další doprovodné informace naleznete online v sekci "Supporting Information section" na konci originální online verze článku

Citace

1. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144:325–329.
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97–104. [PubMed: 26104417]
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 105–45. [PubMed: 26104418]
4. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55: e1–29. [PubMed: 26412014]
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310. [PubMed: 29803330]
6. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran APPG. Eclampsia and preeclampsia: a health problem for 2000 years In *Pre-eclampsia*. Critchly H, MacLean A, Post L, Walk J, eds London, RCOG Press 2003; : 189–207.
7. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* (London, England) 2006; 368: 1189–1200.

8. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1299–306. [PubMed: 19461426]
9. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 544.e1–544.e12. [PubMed: 23973398]
10. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 771–81. [PubMed: 25198279]
11. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592–4. [PubMed: 15947178]
12. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol* 2017; 37: 386–97. [PubMed: 28711078]
13. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–80. [PubMed: 25003615]
14. Thilaganathan B Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 714–7. [PubMed: 29870088]
15. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
16. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
17. 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;122:1122–1131. [PubMed: 24150027]
18. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 242–6. [PubMed: 19566552]
19. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 634–43. [PubMed: 23630102]
20. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 47. [PubMed: 22687260]

21. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 558.e1–7. [PubMed: 20965486]
22. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 187–93. [PubMed: 22450043]
23. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 104–10. [PubMed: 19516271]
24. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565. [PubMed: 15743856]
25. Luo Z-C, An N, Xu H-R, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 Suppl 1: 36–45. [PubMed: 17593196]
26. Robillard PY, Hulse TC, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol* 1993; 24: 1–12. [PubMed: 8350302]
27. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2255. [PubMed: 19541696]
28. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 131–40. [PubMed: 3970893]
29. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011–6. [PubMed: 3777042]
30. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316: 1343–7. [PubMed: 9563982]
31. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410–6. [PubMed: 11117771]
32. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 723–8. [PubMed: 16949403]
33. Langenveld J, Jansen S, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review. *Am J Perinatol* 2010; 27: 565–71. [PubMed: 20175043]
34. Rouso D, Panidis D, Gkoutzioulis F, Kourtis A, Mavromatidis G, Kalahanis I. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 4–6. [PubMed: 12270555]

35. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr* 2003; 133: 1732S–1736S. [PubMed: 12730491]
36. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 297–308. [PubMed: 17403398]
37. Mignini LE, Carroli G, Betran AP, et al. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG* 2016; 123: 730–7. [PubMed: 26399217]
38. Winikoff B The effects of birth spacing on child and maternal health. *Stud Fam Plann* 1983; 14: 231–45. [PubMed: 6648993]
39. Klebanoff MA. The interval between pregnancies and the outcome of subsequent births. *N. Engl. J. Med* 1999; 340: 643–4. [PubMed: 10029650]
40. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63. [PubMed: 14990421]
41. Trogstad L, Magnus P, Moffett A, Stoltenberg C. The effect of recurrent miscarriage and infertility on the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2009; 116: 108–13. [PubMed: 19087081]
42. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 485–503. [PubMed: 22611174]
43. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 148–57. [PubMed: 22495105]
44. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J* 2016; 20: 2050–6. [PubMed: 27400915]
45. Albrecht ED, Bonagura TW, Burleigh DW, Enders AC, Aberdeen GW, Pepe GJ. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta* 2006; 27: 483–90. [PubMed: 15990167]
46. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 97: 1374–9. [PubMed: 22494926]
47. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S115–122. [PubMed: 26428489]

48. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 455–8. [PubMed: 9290468]
49. Hoy J, Venn A, Halliday J, Kovacs G, Waalwyk K. Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved semen in Victoria, Australia. *Hum Reprod* 1999; 14: 1760–4. [PubMed: 10402384]
50. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2268–73. [PubMed: 10469693]
51. Need JA, Bell B, Meffin E, Jones WR. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 329–38. [PubMed: 6644684]
52. Simeone S, Serena C, Rambaldi MP, Marchi L, Mello G, Mecacci F. Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 9–14. [PubMed: 25516279]
53. Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, et al. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2016; 114: 65–74. [PubMed: 26282090]
54. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 762–9. [PubMed: 2242360]
55. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60: 23–7. [PubMed: 9506410]
56. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 405–17. [PubMed: 21429808]
57. Zintzaras E, Kitsios G, Harrison GA, et al. Heterogeneity-based genome search meta-analysis for preeclampsia. *Hum Genet* 2006; 120: 360–70. [PubMed: 16868762]
58. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147–52. [PubMed: 9428815]
59. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1091–7. [PubMed: 15118648]
60. Leung TY, Leung TN, Sahota DS, et al. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. *BJOG* 2008; 115: 1529–37. [PubMed: 19035989]

61. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30: 250–65. [PubMed: 22067258]
62. Liu L, Hong Z, Zhang L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci Rep* 2015; 5: 12863. [PubMed: 26242798]
63. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 758–70. [PubMed: 26094567]
64. Wei Y-M, Yang H-X, Zhu W-W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for prepregnancy body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2205–9. [PubMed: 26427602]
65. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; 140: 365–71. [PubMed: 20457594]
66. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415–45. [PubMed: 21219177]
67. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules* 2015; 5: 3142–76. [PubMed: 26569331]
68. Mittendorf R, Lain KY, Williams MA, Walker CK. Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *J Reprod Med* 1996; 41: 491–6. [PubMed: 8829061]
69. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 174–8. [PubMed: 9699746]
70. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WLJ, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 425–9. [PubMed: 12193937]
71. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 156–61. [PubMed: 15994632]
72. Ghosh G, Grewal J, Mannisto T, et al. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis* 2014; 24: 283–9. [PubMed: 25065068]
73. Russell RB, Green NS, Steiner CA, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007; 120: e1–9. [PubMed: 17606536]
74. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1995; 25: 305–13.

75. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 982–9. [PubMed: 14582042]
76. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974. [PubMed: 17975258]
77. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 278–85. [PubMed: 23023978]
78. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753. [PubMed: 27094586]
79. Mudd LM, Owe KM, Mottola MF, Pivarnik JM. Health benefits of physical activity during pregnancy: an international perspective. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 268–77. [PubMed: 22895379]
80. Schneider S, Freerksen N, Rohrig S, Hoefft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia-- similar risk factor profiles? *Early Hum Dev* 2012; 88: 179–84. [PubMed: 21890288]
81. Conti E, Zezza L, Ralli E, et al. Growth factors in preeclampsia: a vascular disease model. A failed vasodilation and angiogenic challenge from pregnancy onwards? *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 411–25. [PubMed: 23800655]
82. de R Guimaraes MFB, Brandao AHF, de L Rezende CA, et al. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 441–7. [PubMed: 24691824]
83. Kane SC, Costa F da S, Brennecke S. First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 807196. [PubMed: 24800250]
84. Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, et al. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24–36 weeks of gestation. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 231–8. [PubMed: 20537747]
85. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 482.e1–8. [PubMed: 19631920]
86. Zhou J, Zhao X, Wang Z, Hu Y. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2633–8. [PubMed: 22734455]

87. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 157–63. [PubMed: 21298469]
88. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a populationbased cohort study. *PLoS Med* 2013; 10: e1001425. [PubMed: 23610560]
89. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, et al. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007; 50: 523–30. [PubMed: 17187247]
90. Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013; 127: 681–90. [PubMed: 23401113]
91. Parretti E, Lapolla A, Dalfra M, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2006; 47: 449–53.
92. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancyinduced hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 437–42. [PubMed: 17386353]
93. Legro RS. Insulin resistance in women's health: why it matters and how to identify it. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 301–5. [PubMed: 19550327]
94. Ryan EA, Imes S, Liu D, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506–12. [PubMed: 7729607]
95. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113: 1264–9. [PubMed: 17010118]
96. Soonthornpun K, Soonthornpun S, Wannaro P, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in women with a history of severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 55–9. [PubMed: 19215548]
97. Fuh MM-T, Yin C-S, Pei D, et al. Resistance to Insulin-Mediated Glucose Uptake and Hyperinsulinemia in Women Who Had Preeclampsia During Pregnancy*. *Am J Hypertens* 1995; 8: 768–71. [PubMed: 7546505]
98. Ray JG. Dysmetabolic syndrome, placenta-mediated disease and future risk of cardiovascular disease. *Fetal Matern Med Rev* 2004; 15: 231–46.
99. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4116–23. [PubMed: 12970273]
100. Girouard J, Giguere Y, Moutquin J-M, Forest J-C. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2007; 49: 1056–62.

101. Beck DW, Menezes AH. Intracerebral hemorrhage in a patient with eclampsia. *JAMA* 1981; 246: 1442–3. [PubMed: 7265450]
102. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens pregnancy* 2003; 22: 203–12. [PubMed: 12909005]
103. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 446–59. [PubMed: 1258900]
104. Kaaja R. Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 41–6. [PubMed: 9654606]
105. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 613–22. [PubMed: 17957198]
106. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 249–59. [PubMed: 19124425]
107. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1–19. [PubMed: 23397514]
108. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918–30. [PubMed: 19061708]
109. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1026–39. [PubMed: 20346562]
110. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical/pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267–76. [PubMed: 7242320]
111. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of endstage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800–9. [PubMed: 18716297]
112. Callaway LK, Lawlor DA, O’Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 492.e1–7. [PubMed: 17980185]
113. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, et al. Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes. *Hypertens pregnancy* 2009; 28: 435–47. [PubMed: 19843005]
114. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens* 2010; 28: 1349–55. [PubMed: 20467325]

115. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–3. [PubMed: 18241089]
116. Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *J Perinat Med* 2004; 32: 240–7. [PubMed: 15188798]
117. Aali BS, Malekpour R, Sedig F, Safa A. Comparison of maternal and cord blood nucleated red blood cell count between pre-eclamptic and healthy women. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 274–8. [PubMed: 17578354]
118. Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273: 43–9. [PubMed: 15834580]
119. Duley L The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–7. [PubMed: 19464502]
120. Yerlikaya G, Akolekar R, McPherson K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 607–12. [PubMed: 27561693]
121. Moutquin J-M. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl: 30–3. [PubMed: 12763108]
122. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14: 508–23. [PubMed: 17959880]
123. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352: 9–19. [PubMed: 15635108]
124. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 109–13. [PubMed: 19117868]
125. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl: 545–53.
126. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317: 1661–7. [PubMed: 28444286]
127. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e25–7. [PubMed: 26287789]

128. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 254–6. [PubMed: 29939936] Poon et al. Page 41 *Int J Gynaecol Obstet*.
129. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 819–26. [PubMed: 25200125]
130. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S137–S143. [PubMed: 29222384]
131. Wallenburg HC. Prevention of pre-eclampsia: status and perspectives 2000. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 13–22. [PubMed: 11134820]
132. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–60. [PubMed: 28295782]
133. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8–15. [PubMed: 22906914]
134. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, 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. [PubMed: 26297382]
135. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–5. [PubMed: 28067011]
136. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–5. [PubMed: 28741785]
137. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, 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: 743–50. [PubMed: 29536574]
138. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 186–95. [PubMed: 29896812]
139. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 738–42. [PubMed: 29380918]
140. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53: 532–9. [PubMed: 23919594]

141. Oliveira N, Magder LS, Blitzler MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279–85. [PubMed: 24913190]
142. Lobo GAR, Nowak PM, Panigassi AP, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 286–92. [PubMed: 28889785]
143. Rocha RS, Alves JAG, Maia E Holanda Moura SB, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2017; 45: 843–9. [PubMed: 28384118]
144. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1–62.e10. [PubMed: 25724400]
145. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 42–8. [PubMed: 22248988]
146. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 698–706. [PubMed: 25581013]
147. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2008; 51: 1027–33.
148. National Heart Foundation of Australia. Hypertension Management Guide for Doctors. 2004 Website: www.heartfoundation.org.au. Accessed April 1, 2006.
149. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11–13 weeks. *Hypertens pregnancy* 2011; 30: 93–107. [PubMed: 20818956]
150. Poon LCY, Kametas N, Strobl I, Pachoumi C, Nicolaides KH. Inter-arm blood pressure differences in pregnant women. *BJOG* 2008; 115: 1122–30. [PubMed: 18715433]
151. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58. [PubMed: 12618519]
152. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83. [PubMed: 14764923]
153. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res* 2004; 95: 884–91. [PubMed: 15472115]

154. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 782–6. [PubMed: 29115294]
155. Wortelboer EJ, Koster MPH, Kuc S, et al. Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 383–8. [PubMed: 21520474]
156. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1267–72. [PubMed: 11349200]
157. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fmslike tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770–5. [PubMed: 14764795]
158. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 732–9. [PubMed: 18956425]
159. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 191. [PubMed: 26303460]
160. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762–7. [PubMed: 11932314]
161. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with secondtrimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949–53. [PubMed: 16086443]
162. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1446–51. [PubMed: 15507981]
163. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *Prenat Diagn* 2017; 37: 253–65. [PubMed: 28012202]
164. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 42–50. [PubMed: 25847022]

165. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:7–22. [PubMed: 30320479]
166. Carbillon L, Perrot N, Uzan M, Uzan S. Doppler ultrasonography and implantation: a critical review. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 327–32. [PubMed: 11694734]
167. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta* 2001; 22: 795–9. [PubMed: 11718565]
168. Olofsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 161–8. [PubMed: 8405630]
169. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 288–92. [PubMed: 22331567]
170. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–7. [PubMed: 24339044]
171. Magee LA, Dadds PV, Stones WMM. The FIGO textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. London: The Global Library of Woman's Medicine, 2016.
172. Al-Rubaie Z, Askie LM, Ray JG, Hudson HM, Lord SJ. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. *BJOG* 2016; 123: 1441–52. [PubMed: 27225348]
173. Wright D, Gallo DM, Gil Pugliese S, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 554–9. [PubMed: 26643929]
174. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 589–95. [PubMed: 28556556]
175. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? *Hypertension*. (Dallas, Tex. 1979). 2005; 46: 1252–3.
176. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* (London, England) 2001; 357: 209–15.
177. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* (London, England). 1979; 1: 1356.

178. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* (London, England) 1985; 1: 840–2.
179. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England) 2007; 369: 1791–8.
180. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014; 34: 642–8. [PubMed: 24799357]
181. Roberge S, Giguere Y, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012; 29: 551–6. [PubMed: 22495898]
182. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–22. [PubMed: 28657417]
183. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 612.e1–612.e6. [PubMed: 29505771]
184. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260–79. [PubMed: 23004922]
185. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 287–293.e1. [PubMed: 29138036]
186. Masotti G, Galanti G, Poggesi L, Abbate R, Neri Serneri GG. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* (London, England) 1979; 2: 1213–7
187. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: Influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 685.e1–685.e5. [PubMed: 28888591]
188. Henderson JT, Whitlock EP, O’Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
189. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane database Syst Rev* 2007;(2):CD004659. [PubMed: 17443552]
190. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 483–9. [PubMed: 29305829]

191. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst Rev* 2018; (10):CD001059. [PubMed: 30277579]
192. Rodger MA, Gris J-C, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placental-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 2629–41.
193. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116: 868–78. [PubMed: 27440387]
194. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 778–86. [PubMed: 26165398]
195. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:706–714. [PubMed: 29749110]
196. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2015;(9):CD004072. [PubMed: 26415762]
197. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004069. [PubMed: 26343254]
198. Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ* 2018; 362: k3478. [PubMed: 30209050]
199. Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016; 33: 605–10. [PubMed: 26731178]
200. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal* 2014; 2: e323–33.
201. Moller A-B, Petzold M, Chou D, Say L. Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Heal* 2017; 5: e977–83.
202. Phillips E, Stoltzfus RJ, Michaud L, Pierre GLF, Vermeylen F, Pelletier D. Do mobile clinics provide high-quality antenatal care? A comparison of care delivery, knowledge outcomes and perception of quality of care between fixed and mobile clinics in central Haiti. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 361. [PubMed: 29037190]
203. Ortved D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. The cost-effectiveness of first trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:239–244. [PubMed: 29700870]

204. McLaren ZM, Sharp A, Hessburg JP, et al. Cost effectiveness of medical devices to diagnose preeclampsia in low-resource settings. *Dev Eng* 2017; 2: 99–106. [PubMed: 29276756]
205. Pourat N, Martinez AE, Jones JM, Gregory KD, Korst L, Kominski GF. Costs of Gestational Hypertensive Disorders in California: Hypertension, Preeclampsia, and Eclampsia. Los Angeles (CA): UCLA Center for Health Policy Research; 2013.
206. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, Dempsey E, Fahy C, O'Neill C, Kearney PM. Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: CrossSectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension*. 2017;70:1243–1249. [PubMed: 29084880]
207. Phibbs CS, Schmitt SK, Cooper M, Gould JB, Lee HC, Profit J, Lorch SA. Birth Hospitalization Costs and Days of Care for Mothers and Neonates in California, 2009–2011. *J Pediatr*. 2019;204:118–125.e14. [PubMed: 30297293]
208. Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 2017;217:237–248.e16.
209. Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2012; 32: 29–38. [PubMed: 22234821]
210. Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol*. 2015;126:1242–50. [PubMed: 26551178]
211. Helou A, Walker S, Stewart K, George J. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 253–259. [PubMed: 27396975]
212. Petersen TG, Liew Z, Andersen AN, Andersen GL, Andersen PK, Martinussen T, Olsen J, Rebordosa C, Tollånes MC, Uldall P, Wilcox AJ, Strandberg-Larsen K. Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 121–130. [PubMed: 29149272]
213. Meertens LJE, Scheepers HCJ, Willemse JPMM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis. *Matern Child Nutr*. 2018;14:e12479.

Doporučení nejlepší praxe:

Apendix S1

vložit

Věk (každých 5 let nad 35 let)

Výška (každých 10 cm)

Hmotnost (každých 10 kg)

Afrokaribská

Jihoasijská

Chronická hypertenze

SLE/APS

IVF

PE v rodinné anamnéze

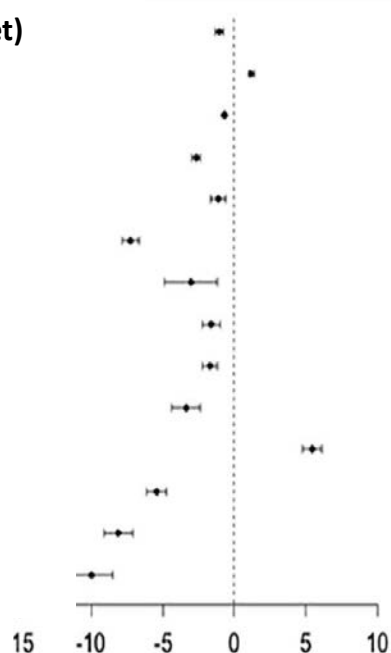
Diabetes mellitus

Vícerodička bez PE

Vícerodička s PE

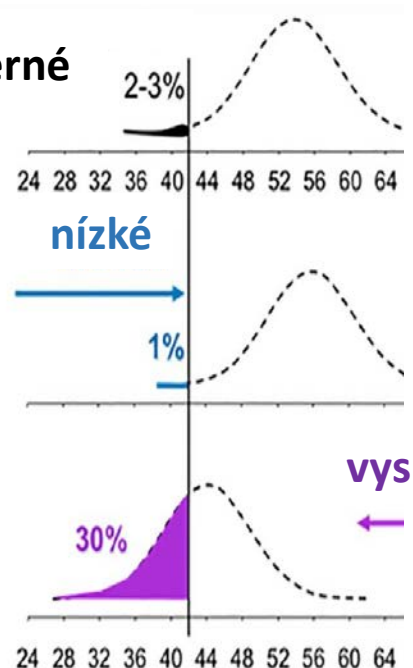
Dichoriální dvojčata

Monochoriální dvojčata



Vliv na střední dobu porodu s PE (v týdnech)

průměrné



Gestační stáří při porodu s PE

