

Prvotrimestrální kombinovaný skríníng preeklampsie

Denisa Vojtáššáková, Štefan Vojtáššák

ZDRAVIE TATRY-SLOVAKIA, s. r. o., Gynekologická ambulancia

Korešpondenčná adresa: MUDr. Denisa Vojtáššáková, ZDRAVIE TATRY-SLOVAKIA, s.r.o., Gynekologická ambulancia, Ulica Dominika Tatarku 4717/18, 058 01 Poprad, Slovenská republika, tel.: +421 915 500 121, e-mail: deniska.vojtassakova@gmail.com

Publikováno: 16. 2. 2021
Actual Gyn 2021, 13, 9-16

Přijato: 14. 12. 2020
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 12. 2. 2021
© 2021, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Vojtáššáková D, Vojtáššák Š. Prvotrimestrální kombinovaný skríníng preeklampsie. Actual Gyn. 2021;13:9-16

THE FIRST-TRIMESTER COMBINED SCREENING FOR PREECLAMPSIA

Review article

Abstract

Preeclampsia (PE) is one of the most common and dangerous pregnancy complications. High mortality and morbidity of mother and foetus refer to the need of early prediction and prevention of PE. In an attempt to screen early and to prevent PE many strategies have been studied. The author of this paper worked for 2 years in the Fetal Medicine Foundation (FMF) under the supervision of Professor Nicolaides and participated in the studies SPREE, ASPRE and EVENTS which lead to establishment of a new management of PE. The purpose of this paper is to present the development and advantages of the combined screening in the 11 – 13⁺⁶ weeks for risk calculation of PE. Up to now the main result of the first-trimester combined screening was the risk calculation of aneuploidies. Nowadays the results extended to pregnancy complications as PE, growth restriction and preterm delivery. The ASPRE study presented the efficacy in the preventive treatment of the high-risk patients for PE with aspirin 150 mg taken at bed time from 12 to 36 weeks. This year FMF proposed new screening strategies which depend on the biomarker (PAPP-A vs PIGF) used in the screen calculation. The best performance of screening for PE is achieved by applying PIGF. Since PAPP-A is used routinely as part of the screening for aneuploidies, its additive value was examined in different combinations of screening strategies and confirmed its application with similar detection rate as screening by PIGF. The most recent success was a development of the first-trimester screening for PE in twins.

Key words: first-trimester combined screening, risk calculation of preeclampsia, prevention of preeclampsia, screening strategies with PAPP-A, screening for preeclampsia in twins

Prehľadový článok

Abstrakt

Preeklampsia (PE) je jedna z najčastejších a najnebezpečnejších komplikácií tehotenstva. Vysoká mortalita a morbidita matky a plodu poukazujú na potrebu jej včasnej predikcie a prevencie. Množstvo rozsiahlych štúdií sa zameriava na včasný skríníng preeklampsie, zamedzenie jej vzniku a úspešnú liečbu. Autorka článku počas dvojročnej praxe v Nadácii fetálnej medicíny v Londýne (The Fetal Medicine Foundation, FMF) pod vedením profesora Nicolaidesa sa podieľala na štúdiách SPREE, ASPRE a EVENTS, ktoré viedli k vytvoreniu nového manažmentu preeklampsie. Cieľom článku je predstaviť vývoj a výhody kombinovaného skríníngu v 11. – 13.⁺⁶ gestačnom týždni na výpočet rizika preeklampsie. Doposiaľ hlavným výstupom prvotrimestrálneho skríníngu boli riziká aneuploidií, ale v súčasnosti sa výpočet rizík rozšíril aj na tehotenské komplikácie

ako sú preeklampsia, intrauterinná rastová reštrikcia a predčasný pôrod. Štúdia ASPRE ukázala efektivitu v preventívnom podávaní aspirínu 150 mg vo večerných hodinách pacientkam s vysokým rizikom PE od 12. do 36. týždňa gravidity. Tento rok FMF tím navrhol nové skriningové stratégie, ktoré závisia od toho, ktorý biomarker sa využíva (PAPP-A vs. PIGF). Najefektívnejší skrining preeklampsie je s využitím PIGF. Keďže sa rutinne v prvom trimestri odoberá PAPP-A pre skrining aneuploidii, z tohto dôvodu bolo v štúdiách sledované a potvrdené aj jeho využitie v rôznych kombináciách skriningových stratégií v snahe dosiahnuť porovnateľnú senzitivitu ako pri skriningu s PIGF. Ďalším nedávnym úspechom bolo vypracovanie prvotrimestrálneho kombinovaného skriningu preeklampsie u dvojčiat.

Kľúčové slová: prvotrimestrálny kombinovaný skrining, výpočet rizika preeklampsie, prevencia preeklampsie, skriningové stratégie s PAPP-A, skrining preeklampsie u dvojčiat

Úvod

Preeklampsia (PE) je multisystémové ochorenie, ktoré sa rozvíja počas druhej polovice tehotenstva. Odporúčanie ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) z roku 2018 definuje PE ako de novo vzniknutú hypertenziu po 20. gestačnom týždni a proteínúriu a/alebo maternálnu orgánovú dysfunkciu a/alebo uteroplacentárnu dysfunkciu. Maternálna orgánová dysfunkcia je definovaná novým vznikom nasledujúcich komplikácií: renálna insuficiencia, hepatálna dysfunkcia, neurologické a hematologické komplikácie (1).

V súčasnej klinickej praxi sa za zásadné považuje delenie PE podľa doby nástupu ochorenia. Výskyt PE pred 34. gestačným týždňom sa hodnotí ako včasná PE. Je spojená s vyššou morbiditou matky a asi 4-krát vyšším rizikom intrauterinného úmrtia plodu. PE po 34. gestačnom týždni sa označuje ako neskorá (2). Ďalej sa PE rozdeľuje na pretermínovú, teda pred 37. týždňom tehotenstva, ktorá postihuje jednu tretinu tehotných s PE a termínovú PE, po 37. týždni tehotenstva, ktorá postihuje dve tretiny tehotných s PE (3).

PE sa vyskytuje u 2 – 5 % tehotenstiev. Miera výskytu závisí od demografických charakteristík vyšetrovanej populácie (3). Odhadovaná incidencia PE u dvojčiek je 9 %, čo je 3-násobne viac ako pri jednoplodových tehotenstvách. Treba brať do úvahy aj fakt, že pôrod dvojčiek je spravidla v skoršom gestačnom veku v porovnaní s jednoplodovým tehotenstvom. Francisco a kol. porovnali celkový výskyt PE a incidenciu pretermínovej PE medzi dvojčkami a jednoplodovými tehotenstvami. Vo výsledkoch ich štúdie sa poukazuje na podhodnotenie rizika pretermínovej PE u gemín, ktoré je 9-krát vyššie ako u jednoplodových tehotenstiev (4).

Skórovací systém predikcie preeklampsie

Tradičný prístup ako identifikovať ženy s vysokým rizikom PE je založený na anamnéze a vyhodnotení viacerých rizikových faktorov. Odporúčanie NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) vo Veľkej Británii a odporúčania ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) v USA využívajú tradičný prístup. Ide o jednoduché predikcie rizika PE, ktoré sú založené len na tzv. skórovacom systéme.

V **tabuľke 1** sú uvedené obe odporúčania. Odporúčanie NICE zaraďuje ku vysokorizikovým faktorom predchádzajúce tehotenstvo s PE, chronické

ochorenie obličiek, chronickú hypertenziu (HT), diabetes mellitus (DM) a autoimunitné ochorenia ako systémový lupus erythematosus (SLE) alebo antifosfolipidový syndróm (APS). Ak pacientka má jeden z vysokorizikových faktorov alebo aspoň jeden zo strednerizikových faktorov, jej gravidita je považovaná za rizikovú. Pacientka má denne užívať 75 - 150 mg aspirínu od 12. týždňa gravidity až do pôrodu (5). Odporúčanie ACOG zahŕňa širší okruh rizikových faktorov. Ak pacientka má jeden z vysokorizikových faktorov alebo aspoň jeden zo strednerizikových faktorov, ACOG odporúča začať s dennou liečbou 81 mg aspirínu medzi 12. až 28. gestačným týždňom (optimálne pred 16. gestačným týždňom) až do pôrodu (6).

V roku 2017 O’Gorman a kol. porovnali senzitivitu skriningu PE podľa odporúčania NICE a odporúčania ACOG. Zistili, že **NICE identifikuje okolo 40 %** prípadov pretermínovej PE pri **10 % falošnej pozitivite** (FP). Odporúčanie ACOG označuje dve tretiny populácie ako skrining–pozitívne. **Senzitivita odporúčania ACOG je vysoká, okolo 90 %, ale pri 64 % FP** (7). Výsledky tejto štúdie poukazujú na nevýhody odporúčaní: skórovací systém NICE má nízku senzitivitu a skórovací systém ACOG má veľmi vysoké percento FP.

Prvotrimestrálny kombinovaný skrining preeklampsie jednoplodových tehotenstiev

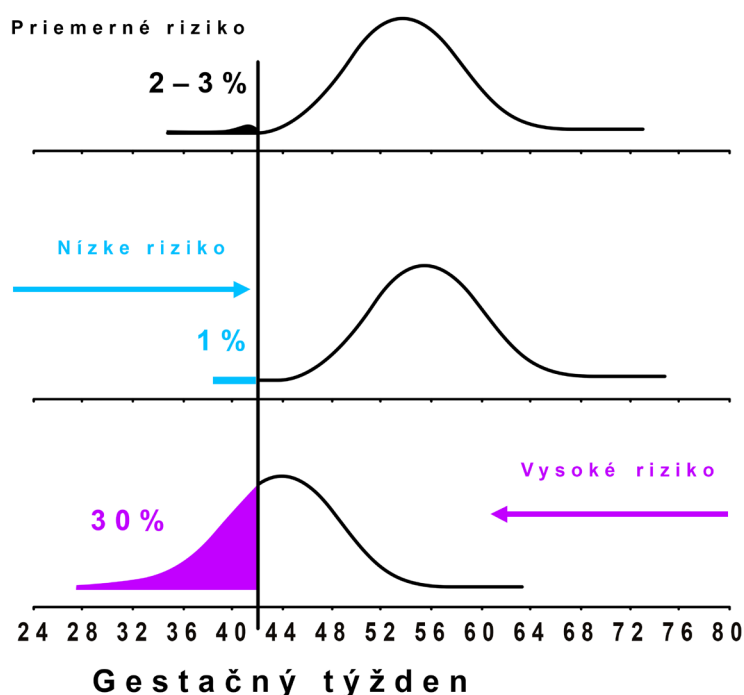
FMF pod vedením prof. Nicolaidesa sa posledné desaťročie venuje vypracovaniu presnejších a “na mieru šitých” odporúčaní pre skrining PE. Počas dvojrôčnej praxe u prof. Nicolaidesa som mala možnosť sa podieľať na štúdiách **SPREE** (Screening ProgRamme for prE-Eclampsia) a **ASPRE** (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention), ktoré viedli k vytvoreniu nového manažmentu PE jednoplodových tehotenstiev. Vypracovanie modelu na výpočet rizika PE využíva Bayesov princíp a štatistickú metódu logistickej regresie. Skrining kombinuje apriórne riziko (ktoré vychádza z maternálnych rizikových faktorov a jej anamnézy) a výsledky rôznych kombinácií biofyzikálnych a biochemických meraní. Metóda je založená na teórii, že ak by tehotenstvo nebolo ohrozené termínom pôrodu v 40. týždni, došlo by k rozvoju PE u všetkých žien. Na základe vyššie uvedenej kombinácie (apriórne riziko + biomarkery) sa pacientke stanoví vlastná Gaussova krivka distribúcie gestačného veku, podľa ktorej by mala vzniknúť PE. Takým-

Tab. 1 Odporúčania NICE a ACOG ako identifikovať ženy s vysokým rizikom PE (5,6)

	NICE 2019	ACOG 2018
Vysokorizikové faktory	Predchádzajúce tehotenstvo s PE Chronická HT Autoimunitné ochorenie DM Chronické ochorenie obličiek	Predchádzajúce tehotenstvo s PE Chronická HT SLE DM Chronické ochorenie obličiek Viacplodová gravidita Trombofília
Strednerizikové faktory	Nuliparita Vek > 40 rokov Interval medzi tehotenstvami > 10 r. BMI > 35 PE v rodinnej anamnéze Viacplodová gravidita	Nulipara Vek > 35 rokov Interval medzi tehotenstvami > 10 r. BMI > 30 PE v rodinnej anamnéze SGA v anamnéze / nepriaznivá pôrodnica anamnéza Afroameričanka / slabý socioekonomický status
Indikácia k liečbe aspirínom	Jeden vysokorizikový alebo viac ako jeden strednerizikový faktor	Jeden vysokorizikový alebo viac ako jeden strednerizikový faktor
Dávkovanie aspirínu	75 - 150 mg od 12. g.t.	81 mg pred 16. g.t.
Dĺžka liečby	Denne do pôrodu	Denne do pôrodu

to spôsobom je možné každej pacientke špecifikovať individualizované riziká rozvoja jednotlivých typov PE (včasná vs. neskorá, pretermínová vs. termínová). Rozvoj PE závisí od časového vzťahu medzi reálnym termínom pôrodu a individualizovane stanovenou Gaussovou krivkou. Pri **nízkorizikových tehoten-**

stvách je krivka posunutá **doprava (Obr. 1)**, čoho dôsledkom je, že dôjde k pôrodu pred vznikom PE. Pri **vysokorizikových tehotenstvách** je posun **doľava**. Čím nižší je gestačný vek, v ktorom sa má rozvinúť PE, tým väčšie je riziko PE (8).

Obr. 1 Individualizovane stanovená Gaussova krivka

Výpočet rizika PE: rozvoj PE závisí od časového vzťahu medzi reálnym termínom pôrodu a individualizovane stanovenou Gaussovou krivkou. Pri nízkorizikových tehotenstvách je krivka posunutá doprava, čoho dôsledkom je, že dôjde k pôrodu pred vznikom PE. Pri vysokorizikových tehotenstvách je posun doľava. Čím nižší je gestačný vek, v ktorom sa má rozvinúť PE, tým väčšie je riziko PE (8).

Maternálne faktory (MF), ktoré zvyšujú riziko PE, sú: vyšší vek matky, nadváha, afro-karibský alebo juhoázijský pôvod, HT, DM, SLE alebo APS, in vitro fertilizácia a PE v rodinnej alebo osobnej anamnéze (9).

Model využíva vo výpočte okrem MF aj hodnotenie biomarkerov, ktoré sú vyjadrené v násobkoch mediánu (multiples of median, MoM). Medzi biofyziálne markery patrí stredný arteriálny tlak (mean arterial pressure, MAP) a meranie indexu pulzatility uterinných artérií (UTPI). Medzi biochemické markery, ktoré sa v štúdiách sledovali, boli zaradené tehotenský proteín A asociovaný s plazmou (PAPP-A), sérový placentárny rastový faktor (PIGF), antiangiogénny faktor sFLT-1 a fetálna DNA izolovaná z periférnej krvi tehotnej. V ďalších analýzach sa neukázali fetálna DNA a sFLT-1 výhodné pre začlenenie do kombinovaného skríningu (10,11,12,13).

Výhodou takého "na mieru šitého" rizika PE je, že ide o prísne individualizovaný prístup. Na rozdiel od

iných skriningových stratégií berie sa do úvahy, že PE môže vzniknúť v ktoromkoľvek gestačnom veku, využíva maternálne rizikové faktory a súčasne aj hodnoty biomarkerov.

Realizácia kombinovaného skríningu preeklampsie podľa FMF algoritmu

V roku 2017 prof. Nicolaides predstavil v prospektívnej validačnej štúdií koncept kombinovaného skríningu PE v 11. – 13.⁶ gestačnom týždni s názvom SPREE. Táto multicentrická kohortná štúdia hodnotila pri každej randomizovanej pacientke MF a hodnoty biomarkerov (MAP, UTPI, PAPP-A a PIGF). Z výsledkov štúdie SPREE vyplýva, že najefektívnejšia kombinácia pre skrining PE je: **MF + MAP + UTPI + PIGF (Tab. 2)**. Takýto skrining **identifikuje približne 90 % včasnej formy PE, 75 % pretermínovej PE a 45 % termínovej PE pri 10 % FP** (14,15).

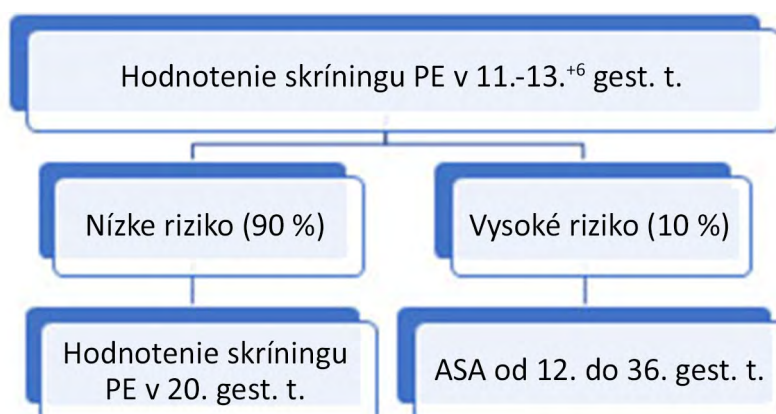
Tab. 2 Prvotrimestrálny kombinovaný skrining PE jednoplovdových tehotenstiev: senzitivita skriningových vyšetrení založených na hodnotení MF a rôznych kombinácií biomarkerov (15)

Metóda skríningu pri 10% falošnej pozitivite	Senzitivita		
	PE < 34. g.t.	PE < 37. g.t.	PE > 37. g.t.
Maternálne faktory (MF)	58 %	49 %	38 %
MF + MAP	65 %	59 %	43 %
MF + MAP + UTPI	80 %	70 %	44 %
MF + MAP + PAPP-A	65 %	61 %	45 %
MF + MAP + PAPP-A + UTPI	83 %	70 %	45 %
MF + MAP + PIGF	85 %	73 %	47 %
MF + MAP + PIGF + UTPI	90 %	75 %	47 %

Stratégiu manažmentu FMF tím zvolil tak, že skrining sa vykonáva na celej populácii pacientok (**Obr. 2**). Do **vysokorizikovej skupiny** sú zaradené tie, ktoré majú riziko $\geq 1:100$ rozvoja pretermínovej PE. Ide približne o 10 % tehotných z celej populácie. Až u 75 % z nich dôjde k rozvoju PE. Práve táto skupina žien môže profitovať z liečby kyselinou acetylsalicio-

vou (ASA). Preventívna terapia ASA 150 mg vo večerných hodinách od 12. do 36. týždňa zníži riziko pretermínovej PE o 62 %. Do **nížkorizikovej skupiny** sú zaradené pacientky, ktoré majú riziko $< 1:100$. Túto skupinu tvorí 90 % vyšetrovanej populácie. Vznik pretermínovej PE je tu nepravdepodobný, ale je nutné prehodnotiť riziko ešte v 20. gestačnom týždni (16).

Obr. 2 Realizácia kombinovaného skríningu PE podľa FMF algoritmu (15)



Vyššie uvedené skriningové stratégie uprednostňujú hodnotenie biomarkera PIGF. V praxi sa rutinne a globálne v prvom trimestri odoberá PAPP-A pre skrining aneuploidii. Z tohto dôvodu je jeho využitie pri skriningu PE efektívnejšie a hlavne ekonomickejšie. Danej problematike a možnosti uplatnenia PAPP-A v prvotrimestrálnom kombinovanom skriningu PE sa venovali Mazer Zumaeta a kol. Síce vo svojej štúdií potvrdili nadradenosť skriningu využívajúceho PIGF, ale ponúkli aj možnosť klinického využitia PAPP-A pri prijateľnej FP. Pre porovnanie, **senzitivita** kombinovaného **skriningu s PIGF** (MF + MAP + UTPI + PIGF) je o **7,1 % vyššia ako s PAPP-A** (MF + MAP + UTPI + PAPP-A) pri rovnakej FP (10 %). Senzitivita skriningu závisí od výberu markeru (**PAPP-A vs.**

PIGF) a rasy pacientky. Následne sa stanoví cut-off hodnota skriningu, ktorá rozdelí pacientky na vysoko- a nízkorizikové. V **Tab. 3** sú porovnanie rôznych kombinácií skriningových stratégií. Ako príklady sú v článku ďalej uvedené skriningové stratégie u pacientok kaukazskej rasy, ktoré dominujú v našej populácii: ak je cieľom dosiahnuť 75 % senzitivitu, cut-off hodnotu si stanovíme 1:136 pri skriningu s PIGF pri FP 14,1 %, a 1:140 pri skriningu s PAPP-A pri FP 16,9 %. Ak je cieľom dosiahnuť 80 % senzitivitu, cut-off hodnotu si stanovíme 1:180 pri skriningu s PIGF pri FP 23,5 %, a 1:200 pri skriningu s PAPP-A pri FP 18,4 % (17). Štúdia ponúka možnosť zakomponovať PAPP-A do kombinovaného skriningu, ale treba si uvedomiť nárast FP podľa požadovanej senzitivity.

Tab. 3 Senzitivita skriningu závisí od výberu markeru (PAPP-A vs. PIGF) a rasy pacientky. Následne sa stanoví cut-off hodnota skriningu, ktorá rozdelí pacientky na vysoko- a nízkorizikové pri prijateľnej FP (17)

Skriningová metóda	Cut-off	Falošná pozitivita
Pacientka kaukazského pôvodu		
75% senzitivita		
maternálne faktory + MAP + UTPI + PAPP-A	1 : 140	16,9 %
maternálne faktory + MAP + UTPI + PIGF	1 : 135	14,1 %
80% senzitivita		
maternálne faktory + MAP + UTPI + PAPP-A	1 : 200	23,5 %
maternálne faktory + MAP + UTPI + PIGF	1 : 180	18,4 %
Pacientka afro-karibského pôvodu		
75% senzitivita		
maternálne faktory + MAP + UTPI + PAPP-A	1 : 45	19,3 %
maternálne faktory + MAP + UTPI + PIGF	1 : 30	12,5 %
80% senzitivita		
maternálne faktory + MAP + UTPI + PAPP-A	1 : 55	24,1 %
maternálne faktory + MAP + UTPI + PIGF	1 : 35	15,1 %

Účinná prevencia preeklampsie

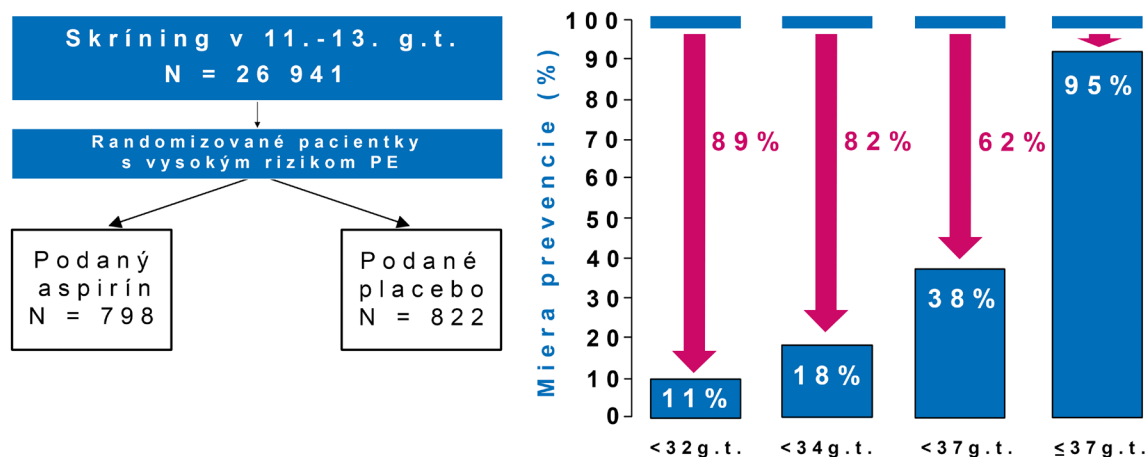
Štúdie FMF udávajú, že výskyt PE sa nezniží pokojom na lôžku, obmedzením fyzického pohybu alebo diétou, vrátane obmedzenia príjmu soli alebo doplnkov stravy s magnéziom, zinkom, kyselinou listovou, vitamínom C, D a E alebo rybacieho oleja (18). Najúspešnejšia štúdia o účinnosti ASA pri prevencii PE bola ASPRE z roku 2017. Táto multicentrická, prospektívna, dvojito zaslepená štúdia analyzovala kombinovaný multimarkerový skrining a liečbu ASA ako prevenciu PE. Skrining PE sa vykonával v 11. – 13.⁴⁶ gestačnom týždni podľa FMF algoritmu u približne 27 000 jednoplovdových gravidít (**Obr. 3**). Vysokorizikovým pacientkam bol náhodne pridelený buď aspirín v dávke 150 mg/deň alebo placebo. Liečba aspirínom viedla **ku 62 % poklesu výskytu pretermínovej PE a 82 % redukcii včasnej PE** (19).

Sekundárna analýza údajov zo štúdie ASPRE poukázala na to, že priaznivé účinky aspirínu **závisia od compliance pacientky**. Pokles výskytu pretermínovej PE môže byť približne o 75 % pri tých, ktorých compliance je ≥ 90 % a o 40 % pri tých, ktorých com-

pliance je < 90 %. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité pri zahájení liečby pacientku informovať, že dodržiavanie terapie môže priaznivo ovplyvniť prevenciu PE. Ak sa ASA neužíva každý deň, prevencia je nedostatočná a hrozí, že sa nepredíde vzniku ochorenia. Navyše sekundárna analýza poukázala na to, že v prevencii PE **pri chronickej HT aspirín nemusí byť užitočný** (20). I keď v súčasnosti nie sú dostupné dôkazy o priaznivých účinkoch ASA pri chronickej HT, napriek tomu jeho užívanie sa vysokorizikovým pacientkam odporúča.

Prvotrimestrálny kombinovaný skrining preeklampsie u gemín

Pri vytváraní skriningového modelu u gemín FMF tím využil dva súbory pacientok. Prvý súbor pochádzal z medzinárodnej štúdie EVENTS (Early vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth in TwinS), ktorá prebehla od 2017 do 2019 a zahŕňala 1 798 pacientok. Druhý súbor viacplovdových tehotenstiev pochádzal z prospektívnej štúdie o skriningu tehotenských komplikácií od 2006 do 2015 a zahŕňal 3 938 pacientok.

Obr. 3 Štúdia ASPRE

Liečba aspirínom viedla ku 62 % poklesu výskytu pretermínovej PE, ku 82 % poklesu výskytu včasnej PE a 89 % poklesu výskytu PE pred 32. gestačným týždňom (18).

FMF tím využil rovnaký apriórny model ako pri jednoplovdových tehotenstvách. Apriórne riziko vychádzalo z MF a anamnézy. Biomarkery boli vyjadrené v MoM. Použitím Bayesovho princípu a modelu hodnotenia kompetitívnych rizík sa stanovila pacientke vlastná Gaussova krivka distribúcie gestačného veku, v ktorom dôjde k rozvoju PE. Ďalej bol navrhnutý model, pri ktorom efekt gemín posunie krivku doľava. **Tento posun závisel od apriórnej stred-**

nej hodnoty. Posun doľava bol väčší, ak apriórna stredná hodnota bola vyššia. Posun doľava bol menší, ak apriórna stredná hodnota bola menšia. Najlepšie výsledky skrínungu boli potvrdené pri kombinácii **MF, MAP, UTPI a PIGF (Tab. 4)**. Senzitivita skrínungu **je lepšia pri výpočte rizika PE pred 32.** ako pred 37. gestačným týždňom. Začlenenie PAPP-A do skrínungu sa nepreukázalo byť výhodné.

Tab. 4 Prvotrimestrálny kombinovaný skrínung PE u gemín: senzitivita skrínungových vyšetrení založených na hodnotení MF a rôznych kombinácií biomarkerov (21)

Metóda skrínungu pri 10 % falošnej pozitivite	Senzitivita	
	PE < 32. g.t.	PE < 37. g.t.
Maternálne faktory (MF)	31 %	25 %
MF + MAP	61 %	34 %
MF + MAP + UTPI	75 %	36 %
MF + MAP + PIGF	82 %	40 %
MF + MAP + UTPI + PIGF	86 %	41 %
MF + MAP + UTPI + PIGF + PAPP-A	86 %	41 %

Prvotrimestrálny kombinovaný skrínung jednoplovdových gravidít, ktorý hodnotí MF + MAP + UTPI + PIGF pri cut-off 1:70, zachytí 90 % PE pred 32. týždňom a 75 % pretermínovej PE pri 10 % FP. Ak by sa pri skrínungu gemín chcela dosiahnuť rovnaká senzitivita a použiť rovnaká cut-off hodnota, podarilo by sa síce zachytiť všetky pretermínové PE, ale pri 94 % FP. Takýto model by nespĺňal základné kritéria kvalitného skrínungu. Preto FMF tím navrhuje zníženie cut-off hodnoty na 1:15, čím sa dosiahne nižšia FP (40 %) pri rovnakej senzitivite skrínungu (75 %) pretermínovej PE. Okrem toho u gemín chýbajú jasné dôkazy o efektivite ASA ako prevencii PE, na čo sa plánuje prof. Nicolaides zamerať v novej rozsiahlej randomizovanej štúdii (21,22).

Záver

V súčasnosti obsahom mnohých odborných štúdií je včasná predikcia a prevencia PE. Jednoduchý skórovací systém predstavuje značnú nevýhodu vo vysokej FP a nízkej senzitivite oproti metóde kombinovaného skrínungu, ktorý využíva prísne individualizovaný prístup ku každej pacientke. FMF tím vypracoval efektívny algoritmus pre výpočet rizika PE v 11. – 13.⁶ gestačnom týždni, pri ktorom využíva hodnotenie MF, MAP, UTPI, PAPP-A a PIGF. V minuloročnej publikácii sa uvádzajú premenlivé cut-off hodnoty pri rôznych kombináciách skrínungových stratégií, aj so zameraním na PAPP-A vs. PIGF. PAPP-A, ktorý sa v praxi bežne odoberá pri skrínungu aneuploidii, má porovnateľné využitie v manažmente

kombinovaného skríningu PE, ak sa cut-off nastaví podľa požadovanej senzitivity pri prijateľnej FP. Vysokorizikovým pacientkam sa odporúča liečba aspirínom 150 mg vo večerných hodinách od 12. do 36. týždňa. Táto liečba vedie k signifikantnému poklesu výskytu PE, predovšetkým včasnej a pretermínovej formy, čím sa súčasne znižuje novorodenecká a maternálna morbidita.

Tento rok FMF tím vypracoval prvotrimestrálny kombinovaný skrínig PE gemín. Je zrejme, že budú potrebné ešte ďalšie sledovania a štúdie, optimálne prospektívne, randomizované a zaslepené na presnú analýzu efektívnosti skríningu PE a na hodnotenie prevencie PE podaním aspirínu u gemín.

Literatúra

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Aday G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:291-310, doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
2. Vlk R, Procházka M, Měchurová A, Šimetka O, Janků P. *Preeklampsie*. Praha: Maxdorf, 2015, ISBN 978-80-7345-460-9
3. <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/827?locale=en>. December, 2020
4. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of preeclampsia in twin compared to singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:88-92
5. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>. December, 2020
6. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-e52, doi: 10.1097/AOG.0000000000002708
7. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dute-meyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multi-center screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:756-60
8. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:171-8
9. 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
10. 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(1):8-15, doi: 10.1159/000341264, Erratum in: *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(1):43
11. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:186-195
12. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:478-83
13. Sapantzoglou I, Gallardo Arozena M, Dragoi V, Akolekar R, Nicolaides KH, Syngelaki A. Fetal fraction of cell free DNA in screening for hypertensive disorders at 11-13 weeks. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021, doi: 10.1080/14767058.2021.1879043
14. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dute-meyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. 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 Jun;49(6):756-760, doi: 10.1002/uog.17455, Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807
15. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. 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
16. <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/861?locale=en>. December, 2020
17. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Bardani E, Nicolaides KH. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy associated plasma protein A, placental growth factor or both. *Ultrasound in Obstetrics*

- & Gynecology. 2020;56(3):408-415, doi: 10.1002/uog.22140
18. <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/828?locale=en>. December, 2020
 19. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622, doi: 10.1056/NEJMoa1704559
 20. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeiti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. 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 Dec;217(6):685.e1-685.e5, doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.110
 21. Benkő Z, Wright A, Rehal A, Cimpoa B, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, De Alvarado M, Vojtassakova D, Malligiannis Ntalianis K, Chaveeva P, Del Campo A, De Ganzo T, Resta C, Atanasova V, Accurti V, Villalain C, Aguilera J, Dojcinovska D, O’gorman N, Plasencias W, Zingler E, Dutemeyer V, Alvar B, Casanova MC, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia in twin pregnancies by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: data from the EVENTS trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):257-265, doi: 10.1002/uog.23531
 22. Benkő Z, Chaveeva P, de Paco Matallana C, Zingler E, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Revised competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:617-624