

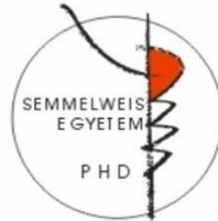
# PREECLAMPSIA SZŰRÉS IKERTERHESSÉGEKBE

PhD tézisek

**Dr. Benkő Zsófia**

Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Ács Nándor, PhD., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Keresztúri Attila, Ph.D.,  
egyetemi docens  
Dr. Valent Sándor, Ph.D.,  
egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Paulin Ferenc, Ph.D.,  
professzor emeritus

Tagok: Dr. Molvarec Attila, D.Sc.,  
egyetemi docens  
Dr. Vermes Gábor, Ph.D.,  
főorvos

Budapest  
2020

## BEVEZETÉS

A preeclampsia (PE) az anyai és magzati halálozás egyik vezető okaként világméretű problémát jelent. Számos magzati diagnosztikai szervezet tűzte ki céljául a PE visszaszorítását. Az erőfeszítések ellenére a betegség még napjainkban is számottevő áldozattal jár. Preeclampsia esetén az anyai magasvérnyomáshoz valamely szervrendszer elégtelen működése társul, ami gyakran vezet – akár a magzat életkilátásait is rontva – császármetszéshez az anya életének megmentése érdekében. Tekintettel arra, hogy a betegség patomechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott, és a terápia is sok esetben csak korlátozottan jön szóba, a legnagyobb hangsúly a jelenlegi kutatásokban a szűrésen és a megelőzésen van. A betegség gyakorisága 2-3 százalék. A NICE guideline 2019-ben született a preeclampsia szűrésének és megelőzésének hatékony lépéseiről egyes terhességekben, ám ikerterhességekben mind a mai napig nincs hatékony megelőzési stratégia. Tézisem témája az ikerterhességekben kialakuló preeclampsia szűrési lehetőségeinek, valamint a korábban egyes terhességekben bevált szűrőmódszer alkalmazhatóságának vizsgálata.

Az ikerterhességek gyakorisága napjainkban 2 és 5 százalék között alakul. A preeclampsia előfordulása ikerterhesség esetén közel háromszor gyakoribb, mint egyes terhességekben. Kutatócsoportunk korábbi munkájából azonban egyértelművé vált, hogy a kockázatemelkedés valójában magasabb, mivel az ikerterhességek legnagyobb része a 37. terhességi hét előtt befejeződik. Ebben az alcsoportban vizsgálva megállapítottuk, hogy az ikerterhesség jelenléte a korai preeclampsia kialakulásának kockázatát nem csupán háromszorosára, hanem kilencszeresére emeli.

Kutatócsoportommal 2017-ben a training adatbázis használatával megállapítottuk, hogy az egyes terhességek esetében PE szűrésére kidolgozott versengési modell ikerterhességekben is alkalmazható. Az anyai jellemzők és az anamnézis alapján felállított modell Gauss-görbéje, ikerterhességekre korrigálva egyenletesen, monochoriális ikerterhesség esetén 10 héttel, dichoriális ikerterhesség esetén pedig 8 héttel tolódik balra.

## CÉLKITŰZÉS

1. A preeclampsia szűrésére korábban az anyai jellemzők és az anamnézis adatainak használatával felállított versengéssel modell hatékonyságának vizsgálata egy független validációs adatbázis segítségével.
2. A korábbi modell módosítása a training és a validációs adatbázisok használatával és a felállított új szűrőrendszer hatékonyságának vizsgálata, a 34. és 37. terhességi hét előtti, valamint bármely terhességi korban kialakuló preeclampsia esetében.
3. Célunk a szűrőrendszer vizsgálata és alkalmazhatóságának bemutatása egyes populációban, amely iker- és egyes terhességeket egyaránt tartalmaz.

## MÓDSZERTAN

Három prospektív, multicentrikus kutatás betegcsoportjának adatait vizsgáltuk, melyekben a betegek bevonása a  $11^{+0}$  és a  $13^{+6}$  terhességi hét között történt.

A training adatbázis 2219 ikerterhes adatát dolgozta fel, akik első trimeszteri rutin ultrahangvizsgálaton vettek részt londoni magzati diagnosztikai centrumokban. A validációs adatbázis 2999 ikerterhes adatát tartalmazta. Ez egy multicentrikus adatbázis, melyben a londoni centrumokon kívül spanyol és bolgár magzati diagnosztikai centrumok is részt vettek. Különös figyelmet fordítottunk arra, hogy a vizsgálatba bevont várandósok vizsgálata, szűrése és utánkövetése ugyanazzal a módszerrel történjen. A versengéses modell hatékonyságának vizsgálatát mindkét adatbázisban AUROC és kalibrációs módszerekkel végeztük.

Kalibrációs görbék alkalmazásával vizsgáltuk a modell segítségével előre jelzett kockázat és a tényleges előfordulás egymáshoz való viszonyát. Ezt követően - eredményeinknek megfelelően módosítottuk és - létrehoztunk egy új modellt.

Az új modell vegyes populációban történő vizsgálatát egy nagyszámú egyes terhességek adatait tartalmazó adatbázis segítségével végeztük.

## EREDMÉNYEK

Mind a training, mind pedig a validációs adatbázisunkban egybehangzó eredményt kaptunk, miszerint az előre jelzett kockázat eltért a valós előfordulástól. Az eltérés elsősorban a 34. terhességi hét előtt kialakuló preeclampsia esetén volt számottevő.

A modell újbóli vizsgálatokor megfigyeltük az ikerterhesség jelenlétének a preeclampsia kialakulására gyakorolt rizikóemelő hatását és azt tapasztaltuk, hogy ellentétben más kockázatmódosító tényezőkkel, melyek egymástól függetlenül hatnak, az ikerterhesség hatása függ a többi tényező által meghatározott alapkockázattól. Azt tapasztaltuk, hogy minél nagyobb az egyéb anyai faktorok által meghatározott alapkockázat, annál kisebb az ikerterhesség további kockázatemelő hatása. Ugyanakkor minél kisebb az alapkockázat, annál nagyobb mértékű az addicionális ikerhatás.

Ezen megfigyelés alapján létrehoztunk egy új modellt, melyben az ikerterhesség jelenlétének kockázatemelő hatása az egyéb rizikófaktorok által meghatározott háttérkockázat

függvényében változik. Ezt követően úgy módosítottuk a modellt, hogy az ikerterhességekben megfigyelt kockázatemelkedés mértéke ne egyenletes legyen, hanem az anyai tényezők alapján meghatározott alapkockázat függvényében változzon.

Anyai rizikótényezők alapján történő populáció szintű preeclampsia-szűrés esetén, ahol csupán 2 százalékban fordulnak elő ikerterhességek, mint minden szűrővizsgálat során meg kell határoznunk egy közös kockázati határértéket. Ennek meghatározása azért fontos, mert változtatásával egyaránt módosul a kiszűrt betegek mennyisége és a detekciós ráta egyaránt. Minél tágabb határértéket adunk meg, annál nagyobb lesz a magas kockázatú esetek száma, viszont ezzel együtt javul a detekciós rátánk is. Kutatásunkban ezt a kockázati határértéket 1:60 értéken rögzítettük a 37. terhességi hét előtt kialakuló preeclampsia szűrésében. Jelen modell alkalmazásával így a magas kockázatú esetek a populáció 10 százalékát tették ki. A teljes populációban magasabb detekciós rátát érünk el, mint amikor az egyes terhességekre létrehozott modellt alkalmaztuk. Mindemellett kiemelendő



az is, hogy az ikerterhések mind a magas kockázati csoportba tartoztak.

Ennek segítségével megállapítottuk, hogy az anamnézis tényezői alapján végzett kockázatbecslés esetén minden ikerterhesség magas kockázati csoportba kerül.

## KÖVETKEZTETÉS

Vizsgálatunk célja a munkacsoportunk által korábban felállított szűrővizsgálati modell hatékonyságának vizsgálata volt, független adatbázis segítségével annak érdekében, hogy létrehozzunk egy klinikai gyakorlatban is alkalmazható szűrőmódszert preeclampsia szűrésére ikerterhességekben is. Vizsgálatunk során a következő új megállapítások születtek:

1. Először vizsgáltuk nagy betegcsoportban azt, hogy a PE kockázatbecslésében alkalmazott versengéses modell mennyire alkalmazható ikerterhességekben.
2. A modell módosítását követően, jó egyezést tapasztaltunk a PE becsült és valós előfordulása között, létrehozva ezáltal egy hatékony szűrőmódszert.
3. Igazoltuk, hogy a módosított modell vegyes populáció szűrésére is alkalmas.

## A DOLGOZAT ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

**Benkő Z,** Chaveeva P, de Paco Matallana C, Zingler E, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Validation of competing risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:649-654.

**IMPACT FACTOR: 5,595**

**Benkő Z,** Chaveeva P, de Paco Matallana C, Zingler E, 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.

**IMPACT FACTOR: 5,595**

## EGYÉB SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

Francisco C, Wright D, **Benkő Z**, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2017) Hidden high rate of preeclampsia in twin compared to singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50:88-92.

**IMPACT FACTOR: 5,654**

Francisco C, Wright D, **Benkő Z**, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2017) Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50:501-506.

**IMPACT FACTOR: 5,654**

Francisco C, Wright D, **Benkő Z**, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2017) 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.* 50:589-595

**IMPACT FACTOR: 5,654**