

Kiedy oceniać fibronektynę płodową?

Vincenzo Berghella, MD w imieniu Society for Maternal-Fetal Medicine

Pytanie: 23-letnia pacjentka w drugiej ciąży, z samoistnym porodem przedwczesnym w wywiadzie zgłasza się na rutynową wizytę w 24 tygodniu ciąży. Nie ma żadnych objawów zagrażającego porodu przedwczesnego. Czy należy dokonać u niej przesiewowej oceny obecności fibronektyny płodowej w celu określenia ryzyka ponownego porodu przedwczesnego?

Odpowiedź: Fibronektyna płodowa (fetal fibronectin, FFN) jest glikoproteiną znajdującą się między kosmówką a doczesną, którą wykrywa się w wydzielinie pochwowej w bardzo małych stężeniach w 22-34 tygodniu ciąży. Wysokie stężenie (≥ 50 ng/ml) FFN w wydzielinie pochwowej w 22 tygodniu ciąży lub później zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego. Całkowita czułość i swoistość oceny FFN przy porodzie przedwczesnym wynoszą odpowiednio około 56 i 84%, ale zależy to od wieku ciążowego w momencie pobrania próbki, badanej populacji oraz faktu, czy wykonuje się jedno badanie, czy powtarza badania przesiewowe.¹ Dodatnia i ujemna wartość predykcyjna zależą od częstości występowania porodu przedwczesnego w danej populacji. Dodatnia wartość predykcyjna dodatniego wyniku badania FFN wynosi 9-46%, a ujemna często jest większa niż 90%.¹ Nawet w 13-22 tygodniu ciąży zwiększone stężenie FFN powyżej 90 centyla zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego w przyszłości 2-3-krotnie, ale przydatność oznaczenia ilościowego FFN wymaga dalszej oceny w badaniach klinicznych przed włączeniem go do praktyki klinicznej.

Ocena FFN jest badaniem przesiewowym i jako takie określa tylko po-

ziom ryzyka porodu przedwczesnego. Aby badanie przesiewowe, takie jak ocena stężenia FFN, było przydatne klinicznie, jego wykonanie musi prowadzić do potencjalnie użytecznej klinicznie interwencji (monitorowanie lub leczenie, w wyniku którego można by wykazać poprawę wyników) lub ma na tyle wystarczającą ujemną wartość predykcyjną, aby pozwalało na zaniechanie takich interwencji. Obecnie nie posiadamy żadnych dowodów z randomizowanych badań klinicznych, które pozwalałyby przypuszczać, że badanie FFN przynosi korzyści w leczeniu kobiet bez objawów klinicznych z porodem przedwczesnym w wywiadzie (lub w innych populacjach zwiększonego ryzyka, takich jak np. ciąża bliźniacza). W dwóch badaniach stwierdzono, że antybiotyki, jedyna metoda interwencji, która została zbadana w grupie kobiet z dodatnim wynikiem FFN, nie zapobiegają porodowi przedwczesnemu u kobiet bez objawów klinicznych.^{2,3} Ponadto w badaniach interwencyjnych często stosowane działania profilaktyczne, takie jak leżenie w łóżku i podawanie tokolizy, nie przyniosły korzyści kobietom z ujemnym wynikiem FFN i nie należy uważać, że są one skuteczne u kobiet z dodatnim wynikiem testu, aż do momentu potwierdzenia tego w badaniach klinicznych.

Argument, że ujemny wynik FFN ma dużą ujemną wartość predykcyjną i umożliwia lekarzom zróżnicowanie podejmowanych interwencji, również nie jest mocny i nie powinien stanowić podstawy do zaprzestania leczenia. Przed zaleceniem wykonywania badania FFN u kobiet bez objawów klinicznych konieczne jest wykonanie większej liczby badań dotyczących interwencji podejmowanych w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu, jeśli w wydzielinie pochwowej stwierdza się FFN.

Co z badaniem przesiewowym FFN u kobiet z objawami klinicznymi?

Badanie przesiewowe FFN może być bardziej przydatne przy postępowaniu z kobietami z objawami klinicznymi, u których podejrzewa się zagrożenie porodem przedwczesnym w lub przed 34 tygodniem ciąży (tabela). W przypadku tych kobiet w najnowszej metaanalizie badań randomizowanych stwierdzono, że znajomość wyniku badania stężenia FFN wiąże się z rzadszym występowaniem porodów przedwczesnych.⁴ Tę korzyść przypisywano głównie jednemu badaniu, w którym FFN posługiwano się łącznie z przezpochwowym USG oceniającym długość szyjki macicy (cervical length, CL).⁵ Połowa uczestniczek z zagrożeniem porodem przedwczesnym została losowo przydzielona do grupy, w której zastosowano protokół badawczy. Przyjęcie do szpitala, podanie steroidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc u płodu oraz tokolizę zalecano wtedy, gdy długość szyjki wynosiła mniej niż 20 mm lub gdy wynosiła 20-29 mm, a wynik badania FFN był dodatni. W przypadku pacjentek, u których długość szyjki wynosiła 20-29 mm, a wynik FFN był ujemny, należy rozważyć wypis ze szpitala lub wydłużyć obserwację. Jeśli dalej występują skurcze, należy ponownie ocenić szyjkę i zastosować odpowiednie leczenie. Protokół zaleca wypisanie ze szpitala, jeśli długość szyjki wynosi 30 mm lub więcej.

W tym badaniu stwierdzono zmniejszenie wskaźnika porodów przedwczesnych z 36 do 13% wśród pacjentek, które miały wykonaną przezpochwową ocenę CL oraz badanie FFN, mimo że pacjentki, u których CL wynosiła 30 mm lub więcej oraz z CL 20-29 mm i ujemnym wynikiem FFN, nie zostały przyjęte do szpitala. W tym badaniu wszystkie

Dr Berghella, Director, Maternal-Fetal Medicine, Professor of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

kobiety, które urodziły przed 34 tygodniem ciąży, miały możliwość otrzymania steroidów.⁵ Należy podkreślić, że te dowody pochodzą tylko z jednego małego badania, które do tej pory nie zostało powtórzone. Wciąż nie jest jasne, które interwencje przynoszą największe korzyści po stwierdzeniu dodatniego wyniku badania FFN.

Po uzyskaniu dodatniego wyniku nie należy powtarzać badania przesiewowego FFN. Nawet wtedy, gdy wyniki kolejnych badań są ujemne, ryzyko porodu przedwczesnego pozostaje zwiększone.⁶ Ponadto nie wykonano żadnych badań prospektywnych, które oceniałyby zastosowanie interwencji na podstawie powtórnego badania przesiewowego FFN po uzyskaniu dodatniego wyniku.

Czy w celu wykonania testu przesiewowego FFN konieczne jest badanie we wzierniku?

Zarówno producent, jak i Food and Drug Administration (FDA) zalecają zastosowanie bezpośredniej wizualizacji i pobranie próbki z tylnego sklepienia pochwy z wykorzystaniem wziernika. Jest to również metoda stosowana w większości badań dotyczących testu przesiewowego FFN. Istnieje 95% zgodność między standardową techniką pobierania próbki oraz metodami „na ślepo”, w których nie używa się wziernika.⁷ Skoro producent zaleca pobieranie materiału we wzierniku, FDA nie zarejestrowała metody „na ślepo”, rozsądne wydaje się stosowanie wziernika przy wykonywaniu badania przesiewowego FFN w celu bezpośredniej wizualizacji pobrania materiału.

Czy pomiar długości szyjki i test przesiewowy FFN można połączyć w celu poprawy ich wartości predykcyjnej?

W przypadku ciąży niskiego ryzyka zarówno przezpochwowy pomiar długości szyjki macicy, jak i badanie przesiewowe FFN mają małą czułość w ocenie ryzyka porodu przedwczesnego u kobiet bez objawów klinicznych, jeśli stosuje się je pojedynczo

TABELA

Kiedy badanie FFN może być przydatne? Dowody dotyczące przydatności badania FFN w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu

| Populacja | Nie udowodniono skuteczności | Możliwa skuteczność | Udowodniona skuteczność |
|--|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Bez objawów klinicznych | | | |
| Ciąże pojedyncze | | | |
| Małe ryzyko | x | | |
| Duże ryzyko (np. poród przedwczesny w wywiadzie) | x | | |
| Ciąże wielopłodowe | x | | |
| Z objawami klinicznymi | | | |
| Ciąże pojedyncze | | x* | |
| Ciąże wielopłodowe | x | | |

*Zwłaszcza w połączeniu z przezpochwowym pomiarem długości szyjki

lub łącznie.⁸ Przezpochwowy pomiar szyjki i FFN mogą być jednak przydatne, jeśli stosuje się je łącznie u kobiet z objawami klinicznymi. U około 50% kobiet z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego długość szyjki będzie wynosiła 30 mm lub więcej i te kobiety można zapewnić, że ich ryzyko porodu przedwczesnego w ciągu tygodnia wynosi mniej niż 2%, a ocena stężenia FFN nie dostarcza przydatnych informacji.⁴ Kobiety, które mają krótką szyjkę macicy, poniżej 20 mm, są narażone na istotne ryzyko porodu przedwczesnego (47%), a ujemny wynik testu FFN nie jest wystarczająco przekonujący, aby zmienić sposób postępowania. Wydaje się, że badanie FFN jest najprzydatniejsze u kobiet z graniczną długością szyjki 20-29 mm. U kobiet z krótką szyjką, poniżej 20 mm, lub z pośrednią długością szyjki i dodatnim wynikiem badania przesiewowego FFN, należy rozważyć podanie betametazonu w celu przyspieszenia dojrzenia płuc u płodu, jeśli nie został on podany wcześniej. Brakuje danych porównawczych dotyczących połączenia testu przesiewowego FFN z palpacyjną oceną szyjki w porównaniu z testem przesiewowym FFN z ultrasonograficznym pomiarem długości szyjki.

Uwaga: Praktyka kliniczna stale się rozwija i poszczególne przypadki mogą się od siebie różnić. Praktyka kliniczna dotycząca używa-

nia badania stężenia fibronektyny płodowej i przezpochwowego USG oceniającego długość szyjki macicy może się znacznie różnić. Przedstawiona opinia jest odzwierciedleniem stanu wiedzy w momencie jej przyjęcia do publikacji i nie została stworzona z zamiarem ustalania standardów opieki położniczej. Stanowisko to nie odzwierciedla przekonań wszystkich członków Society for Maternal-Fetal Medicine.

Conetmporary OB/GYN, Vol. 56, No. 8, August 2009, p. 26. When to use fetal fibronectin.

PIŚMIENICTWO

1. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*. 2002;325:301-308.
2. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, et al. A randomized controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PRE-REMETET study. *BJOG*. 2006;113:65-74.
3. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol*. 2003;101:847-855.
4. Berghella V, Hayes E, Visintine J, et al. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006843.
5. Ness A, Visintine J, Ricci E, et al. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:426. e1-e7.
6. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:8-12.
7. Stafford IP, Garite TJ, Dildy GA, et al. A comparison of speculum and non-speculum collection of cervicovaginal specimens for fetal fibronectin testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:131. e1-e4.
8. Iams JD, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:652-655.