

Przestańmy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wrodzonych trombofilii u pacjentek z niekorzystnym przebiegiem ciąży

Charles J. Lockwood, MD

W 1999 roku Michael Kupferminc i wsp. opublikowali w *New England Journal of Medicine* pracę,¹ która w mojej opinii przyczyniła się do gwałtownego zwiększenia liczby wykonywanych badań w kierunku wrodzonej trombofilii u pacjentek z różnego rodzaju niepowodzeniami lub powikłaniami rozrodu. Autorzy donosili o częstszym występowaniu mutacji Leiden czynnika V (factor V Leiden, FVL), polimorfizmu C677T reduktazy metylenotetrahydrofolianu (metylenotetrahydrofolate reductase, MTHFR) oraz mutacji G20210A genu protrombiny (prothrombin gene mutation, PGM) u 110 kobiet, których ostatnia ciąża powikłana była obumarciem płodu, ciężkim stanem przedzucawkowym, przedwczesnym oddzieleniem łożyska lub wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (intrauterine growth restriction, IUGR). Biorąc pod uwagę potencjalną wspólną etiologię tych zaburzeń w postaci zakrzepicy w krążeniu maciczo-łożyskowym, łatwość rozpoznania, istnienie potencjalnego postępowania profilaktycznego oraz prestiż czasopisma, publikacja spotkała się z bardzo dużym zainteresowaniem.

Badania kliniczno-kontrolne

Wcześniej przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne wskazywały na ro-

lę trombofilii w nawracających utratkach ciąży. W 1996 roku przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne zagnieżdżone w European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT), w którym porównano 571 kobiet z trombofilią z 395 pacjentkami z grupy kontrolnej i stwierdzono zwiększone ryzyko straty ciąży (poronienie lub obumarcie płodu) w pierwszej grupie (29,4 vs 23,5%, $p=0,04$).² Ryzyko straty ciąży było większe po skończeniu 28 tygodni ciąży niż w ciąży poniżej 28 tygodnia (iloraz szans [odds ratio, OR] 3,6, 95% przedział ufności [PU] 1,4-9,4 vs OR 1,27, 95% PU 0,94-1,71). Największe ryzyko obumarcia płodu obserwowano w grupie pacjentek, u których oprócz incydentów zakrzepowych występował niedobór antytrombiny lub białka C. W badaniu przeprowadzonym w 1998 roku częstość występowania mutacji Leiden czynnika V w populacji kobiet z nawracającymi poronieniami określono na 8,0%, w porównaniu z 3,7% w grupie kontrolnej, którą stanowiły wieloródki (OR 2,3, 95% PU 1,0-5,2).³ W metaanalizie obejmującej 31 badań występowanie FVL wiązało się z poronieniami w I trymestrze (OR 2,01, 95% PU 1,13-3,58), ale jeszcze silniej z pojedynczym obumarciem płodu w późniejszym (> 19 tygodnia) okresie ciąży (OR 3,26, 95% PU 1,82-5,83).⁴ Z kolei inne badanie kliniczno-kontrolne z 2005 roku, obejmujące kohortę liczącą 32 700 kobiet z Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) wykazało związek między FVL i poronieniem po 10 tygodniu ciąży

(OR 3,46, 95% PU 2,53-4,72), ale nie między 3 a 9 tygodniem ciąży.⁵ Chociaż wyniki tych badań sugerowały związek FVL i być może innych trombofilii z martwym urodzeniem, bezwzględna wielkość tej zależności nie była duża. Nawet trzykrotny wzrost częstości rzadko występującego zjawiska powoduje, że wciąż jest to zjawisko wstępujące rzadko.

W przeciwieństwie do przedstawionego umiarkowanego związku z martwymi urodzeniami po 1999 roku zaczęły ukazywać się prace wykazujące silniejszą zależność wrodzonych trombofilii i niepowodzeń oraz powikłań rozrodu. Kosmas i wsp. przeanalizowali 19 opublikowanych badań obejmujących 2742 kobiety, u których wystąpił stan przedzucawkowy, oraz 2403 w grupie kontrolnej i odnotowali, że chociaż wyniki badań przeprowadzonych do 2000 roku wskazują na związek FVL i stanu przedzucawkowego (OR 3,16, 95% PU 2,04-4,92), to opublikowane w latach 2001 i 2002 nie wykazują takiej zależności (OR 0,97, 95% PU 0,61-1,54).⁶ Ta czasowa rozbieżność silnie sugeruje błąd w zastosowanej metodzie badawczej. W dużym kliniczno-kontrolnym badaniu przeprowadzonym w 2002 roku przez Infante-Rivard i wsp. nie odnotowano związku między IUGR a FVL, PGM czy polimorfizmem MTHFR.⁷ Co więcej – wbrew wynikom metaanalizy niewielkich liczbowo badań kliniczno-kontrolnych, które sugerowały związek między IUGR i FVL oraz PGM – badania kohortowe nie potwierdziły tej zależności, co zmusiło autorów do konkluzji, że jakakolwiek zależność

Dr Lockwood, redaktor naczelny Contemporary OB/GYN, Anita O'Keeffe Young Professor and chair, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

statystyczna „może wynikać z małych, złej jakości badań, których wyniki wykazały skrajnie silne związki”.⁷

Prospektywne badania kohortowe

W szeroko zakrojonych prospektywnych badaniach kohortowych nie znaleziono związku między wrodzonymi trombofiliami a niekorzystnym przebiegiem ciąży. W jednym z takich badań, przeprowadzonym przez NICHD w sieci oddziałów medycyny matczyno-płodowej, obejmującym 4885 ciężarnych, zidentyfikowano 134 heterozygoty w zakresie FVL i nie stwierdzono, aby w grupie nosicieli FVL częściej występowały straty ciąży, stan przedzręczawkowy, przedwczesne oddzielenie łożyska czy IUGR.⁹ Ostatnio przeprowadzono powtórny analizę danych uzyskanych w tym badaniu w celu określenia, czy nosicielstwo PGM u matki predysponuje do wystąpienia poronień lub powikłań ciąży.¹⁰ Mutację genu protrombiny znaleziono u 157 spośród 4167 pacjentek, których próbki krwi pobrane w pierwszym trymestrze były dostępne, i ponownie nie stwierdzono żadnej zależności między PGM a stratą ciąży, wystąpieniem stanu przedzręczawkowego, IUGR czy przedwczesnego odklejenia łożyska.

Te wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszymi, mniejszymi prospektywnymi badaniami kohortowymi. Lindqvist i wsp. nie znaleźli związku między opornością na aktywowane białko C a utratą ciąży, stanem przedzręczawkowym czy IUGR.¹¹ Murphy i wsp. nie stwierdzili zależności między FVL oraz polimorfizmem MTHFR a stanem przedzręczawkowym i IUGR, chociaż 2 spośród 27 kobiet z FVL poroniły, w porównaniu z 24 spośród 572 w grupie kontrolnej.¹² Clark i wsp. prospektywnie przebadali 4250 ciężarnych i nie znaleźli istotnego statystycznie związku między FVL a stanem przedzręczawkowym, IUGR oraz stratami ciąży, aczkolwiek FVL stwierdzono u 2 spośród 8 matek, których dzieci zmarły w okresie noworodkowym (jedno z powodu wcześniactwa, drugie z powodu hipoplazji płuc).¹³ Stąd, jeśli stwierdza się jakieś zależ-

ności, to są one związane z różnorakimi powikłaniami ciąży i dotyczą niewielkiej liczby pacjentek.

Nie wszystkie badania prospektywne negują związek trombofilii z powikłaniami późnej ciąży. Grupa badaczy australijskich doniosła ostatnio o zależności między powszechnymi wrodzonymi trombofiliami a powikłaniami w późniejszym okresie ciąży u 1707 pierworódek z grupy małego ryzyka, zakwalifikowanych do badania przed ukończeniem 22 tygodnia ciąży.¹⁴ Założony punkt końcowy obejmował łącznie ciężki stan przedzręczawkowy, IUGR, przedwczesne oddzielenie łożyska, urodzenie martwego płodu oraz zgon noworodka. Wieloczynnikowa analiza przeprowadzona metodą regresji logistycznej wykazała związek między PGM a punktem końcowym (OR 3,58, 95% PU 1,20-10,61). Stwierdzono także, że obecność polimorfizmu A1298C genu *MTHFR* działała ochronnie w stosunku do wystąpienia powikłań (OR 0,26, 95% PU 0,08-0,86). Jeżeli analizie poddano zależność poszczególnych powikłań ciąży i wrodzonych trombofilii, okazało się, że przedwczesne oddzielenie łożyska częściej występowało u nosicielek PGM (OR 12,15, 95% PU 2,45-60,39), natomiast obecność FVL wiązała się z urodzeniem martwego płodu (OR 8,85, 95% PU 1,60-48,92). Należy jednak zwrócić uwagę, że te zależności wykazano na bardzo niewielkiej liczbie grupie (odpowiednio $n=9$ i $n=6$). Co więcej, nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między wrodzoną trombofiliją a stanem przedzręczawkowym, zgonem noworodków, nadciśnieniem indukowanym ciążą, porodem przedwczesnym, niską punktacją w skali Apgar oraz hospitalizacją noworodka. Wnioskiem płynącym z wyników badań było stwierdzenie, że u większości kobiet bez objawów, nosicielek wrodzonych polimorfizmów prowadzących do trombofilii, ciąża przebiega bez powikłań.

Co należy zapamiętać z tego artykułu

Jakie wnioski powinniśmy wyciągnąć z przedstawionych badań? Po pierw-

sze, większość dodatnich korelacji między wrodzonymi trombofiliami a niepowodzeniami i powikłaniami rozrodu stwierdzono na podstawie niewielkich liczebnie badań kliniczno-kontrolnych, niepozabawionych błędów selekcji pacjentek oraz doboru grup kontrolnych. Po drugie, szeroko zakrojone, prospektywne badania kohortowe nie wykazały żadnego spójnego związku między wymienionymi czynnikami. Po trzecie, badanie przesiewowe populacji obciążonej małym ryzykiem nie ma żadnego uzasadnienia. Być może jedynym wątpliwym zagadnieniem pozostaje zależność między FVL a wczesnymi i późnymi utratami ciąży. Uważam, że najlepszą strategią oceny tego zjawiska jest zbadanie korelacji między wrodzonymi trombofiliami a niepowodzeniami leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF). Z siedmiu opublikowanych dotychczas badań w czterech albo nie wykazano związku z IVF, albo stwierdzono dodatnią korelację z urodzeniem żywego dziecka.^{15,16} W przypadkach urodzenia martwego płodu, nawet po przyjęciu badań z dodatkimi wynikami jako ważne, całkowite ryzyko okazało się bardzo małe. Co więcej, dowody na skuteczność leczenia heparyną w przypadkach nawracających strat ciąży są w najlepszym razie sprzeczne.^{16,17}

Stąd, o ile badania przesiewowe w kierunku zespołu antyfosfolipidowego są wciąż konieczne i uzasadnione, o tyle w przypadku badań przesiewowych i leczenia pacjentek z nawracającymi poronieniami, urodzeniem martwego płodu, stanem przedzręczawkowym, przedwczesnym oddzieleniem łożyska oraz IUGR pod kątem wrodzonych trombofilii uważam, że konieczne jest moratorium w tej kwestii i, póki co, powinny być one wykonywane wyłącznie w ramach badań zatwierdzonych przez International Review Board. W dalszej kolejności, jeżeli w przyszłości w ramach dużego prospektywnego badania kohortowego zostanie udowodniony związek wrodzonej trombofilii z istotnym ryzykiem nawrotów niepowodzeń i powikłań ciąży, zanim zostanie

zalecone rutynowe badanie przesiewowe, konieczne jest udowodnienie skuteczności heparyny w zmniejszeniu tego ryzyka.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 5, May 2010, p. 11, Stop screening for inherited thrombophilias in patients with adverse pregnancy outcomes.

PIŚMIENNICTWO

1. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340(1):9-13.
2. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996;348(9032):913-916.
3. Ridker PM, Mileteich JP, Buring JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med.* 1998;128(12 pt 1):1000-1003.
4. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-908.
5. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control "NOHA first" study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2178-2184.
6. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2003;21(7):1221-1228.
7. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002;347(1):19-25.
8. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):694-708.
9. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517-524.
10. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14-20.
11. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, Grenner L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):532-537.
12. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(1):266-270.
13. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO (H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol.* 2008;140(2):236-240.
14. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5-13.
15. Göpel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Möller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet.* 2001;358(9289):1238-1239.
16. Rudick B, Su HI, Sammel MD, Kovalevsky G, Shaunik A, Barnhart K. Is factor V Leiden mutation a cause of *in vitro* fertilization failure? *Fertil Steril.* 2009;92(4):1256-1259.
17. Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004;103(10):3695-3699.
18. Kaandorp SP, Giddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010. Epub ahead of print.