

צביעת קונגו אדום בשתן וסמנים אנגיוגניים בטרימסטר השלישי להערכת הסיכון לרעלת הריון וצמצום עלויות



במערכת הבריאות הישראלית

ד"ר נטע שמיר כחולי³, ד"ר נופר בן בטס³, ד"ר חמוטל מאירי³, ד"ר עדי שרעבי נוב⁴, ד"ר יפעת ויינר³, פרופ' משה לשנו^{1,2}, פרופ' רון מיון^{2,3}

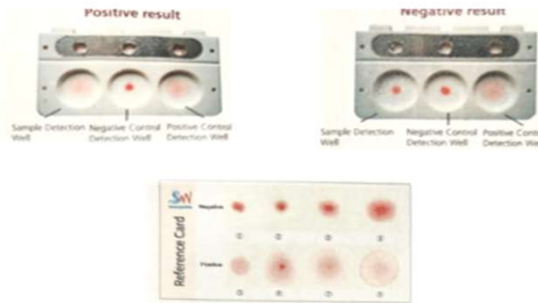
1. הפקולטה למנהל רפואי ע"ש קולר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל. 2. הפקולטה למדעי הבריאות ולרפואה, ע"ש גריי, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל. 3. המחלקה למיילדות וגינקולוגיה, מרכז רפואי שמיר, צרפין, ישראל. 4. המחלקה האקדמית תל-חי, ישראל, והמרכז הרפואי זיו, צפת, ישראל

רקע רעלת הריון מהווה גורם משמעותי לתחלואה ותמותה אימהית ועוברית בישראל ומעמיסה כלכלית על מערכת הבריאות הציבורית. זיהוי מוקדם ומדויק של נשים בסיכון עשוי להפחית תחלואה ולייעל משאבים לאומיים.

מטרות הערכת יכולת החיזוי והחיסכון הכלכלי הפוטנציאלי באמצעות שימוש בשילוב בדיקות – קונגו אדום בשתן ו/או רמות בסרום של פקטורים פרו ואנטי-אנגיוגניים להערכת הסיכון לרעלת הריון בנשים הרות שאושפזו בחשד למחלה

שיטות מחקר פרוספקטיבי כפול-סמיות במרכז הרפואי שמיר, כלל נשים בטרימסטר 3 שאושפזו בחשד לרעלת הריון. המשתתפות נבדקו באמצעות קונגו אדום בשתן וסמנים אנגיוגניים (PIGF, sFlt-1) בסרום והיחס ביניהם. פיתחנו מודל כלכלי להשוואת הגישה המסורתית (אשפוז ל 3 ימים) מול מודל מבוסס-בדיקות (אשפוז ליממה וביצוע הערכת סיכון באמצעות הבדיקות – המשך אשפוז רק למקרים בסיכון גבוה וניהול השאר בקהילה/מרפאות חוץ).

איור 2: דפוס תוצאות



טבלה 2: הערכת הבדיקות Congo red, PIGF, sFLT-1/PLGF

Marker	AUC	95% CI	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	P
Congo Red	0.73	0.62-0.85	Yes vs. No	61.5	85.2	88.9	53.5	<0.001
PLGF	0.69	0.57-0.82	≤150	55.6	83.3	86.2	50.0	0.003
sFLT1/ PLGF	0.77	0.65-0.89	≥38	58.5	95.2	96.0	54.1	<0.001

* PLGF (Placental growth factor); sFlt-1 Soluble Fms-like tyrosine kinase 1

יעילות דומה בחיזוי רעלת הריון עבור המרקמים האנגיוגניים, היחס ובדיקת Congo Red בשתן

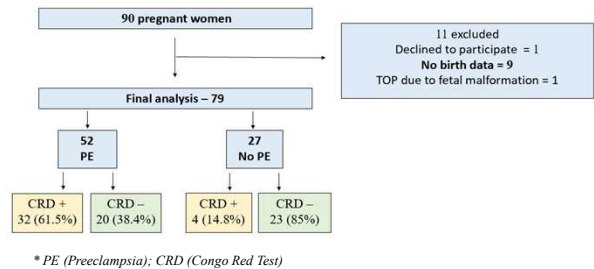
טבלה 3: ניתוח משולב

	Ratio	PLGF	CRD	None	Total				
PE, <u>n</u>	24	2	7	8	41				
(CDR%)	(58.5)	(63.4)	(80.5)						
No PE, <u>n</u>	1	4	2	14	21				
(FPR%)	(4.8)	(19)	(33.3)						
Identified by	All	Ratio + PIGF	Ratio + CRD	PIGF + CRD	Only ratio	Only PIGF	Only CRD	None	Total
PE, <u>n</u>	11	8	2	1	3	1	7		
(CDR%)	(26.8)	(46.3)	(51.2)	(53.7)	(61)	(63.4)	(80.5)	8	41
No PE, <u>n</u>			1		4	2			
(FPR%)	0	0	(4.8)	0	0	(23.8)	(33.3)	14	21

* PE (Preeclampsia); CDR (Cumulative Detection Rate); FPR (false positive rate); CRD (congo red dye); PLGF (Placental growth factor); sFlt-1 Soluble Fms-like tyrosine kinase 1

שילוב הבדיקות העלה את היכולת לחיזוי רעלת הריון

איור 1: מהלך המחקר



* PE (Preeclampsia); CRD (Congo Red Test)

טבלה 1: נתוני ההרות והילודים בלידה

Variables	Unaffected (n=27)	Preeclampsia (n=52)	P
Gestational age at delivery, Me (IQR)	37.9 (37.1-32.3)	36.3 (34.6-37.1)	<0.001
Mode of Delivery, n (%)			
Vaginal	17 (63.0)	21 (40.4)	0.164
Cesarean section	9 (33.3)	28 (53.8)	
Vacuum extraction	1 (3.7)	3 (5.8)	
Type of PE, n (%)			
Mild	-	24 (46.2)	-
Sever	-	28 (53.8)	-
Term (GA >37 weeks), n (%)	22 (81.5)	18 (34.6)	<0.001
Preterm (GA <37 weeks)	5 (18.5)	34 (65.4)	
Early (GA <34 weeks), n (%)	1 (3.7)	11 (21.2)	0.050
Test to delivery days, Me (IQR)			
All	20 (12-37)	8 (3-18)	<0.001
Mild	-	11 (5-17)	-
Sever	-	6 (3-19)	-
Term (GA >37 wks)	22 (15-37)	16 (4-22)	0.034
Preterm (GA <37 weeks)	11 (9-26)	7 (3-17)	0.192
Early (GA <34 wks)	51 (-)	7 (3-15)	-
newborn	Unaffected (n=27)	Preeclampsia (n=52)	P
Birthweight gr, Me (IQR)	2955 (2600-3430)	2460 (1930-2760)	<0.001
SGA (WHO norm), n (%)	5 (18.5)	25 (48.1)	0.01
Apgar 1 min, Me (IQR)	9 (9-9)	9 (9-9)	0.078
Apgar 5 min, Me (IQR)	10 (10-10)	10 (9-10)	0.057
Apgar 5 min <7, n (%)	0 (0)	1 (2.0)	0.998
NICU day, ME (IQR)	9 (8-10)	29 (10-42)	0.200
RDS, n (%)	0 (0)	6 (11.5)	0.089
Neonatal death, n (%)	0 (0)	1 (2.0)	0.998

* GA (Gestational age); NICU (Neonatal intensive care unit); RDS (Respiratory distress syndrome); WHO (world health organization)

תוצאות

* סה"כ 65.8% פיתחו רעלת הריון, עם שיעור גבוה של לידות מוקדמות ותינוקות קטנים לגיל הריון
 * לבדיקת קונגו אדום רגישות של 61.5% וסגוליות 85.2%, עם יכולת שחזור טובה (ICC=0.82)
 * בעוד ליחס sFlt-1/PIGF>38 הייתה סגוליות של 95.2% ורגישות של 52% בלבד. שילוב הבדיקות העלה את הרגישות ל-80.5%.

איור 2: המודל הכלכלי



* פוטנציאל חיסכון עלויות למקרה: 1,461-1,656 ש"ח עם בדיקות משולבות
 * חיסכון עלות לאומי: 19.7 מיליון ש"ח [בשיעור של 7% מקרי רעלת הריון חשודים ו170,000 לידות שנתיים]
 נובע בעיקר מהפחתת ימי אשפוז מיותרים

מסקנות והמלצות

* בדיקת קונגו אדום, במיוחד בשילוב עם סמנים אנגיוגניים, עשויה להוות כלי סקר יעיל לחיזוי רעלת הריון עם פוטנציאל חיסכון משמעותי
 * עלותה הנמוכה ופשטותה הופכות אותה לאטרקטיבית באזורים מוגבלי משאבים, אך רגישותה המתונה מצריכה המשך מעקב קליני
 * נדרשים מחקרים נוספים לקביעת היישום המיטבי במערכת הבריאות הציבורית