ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology

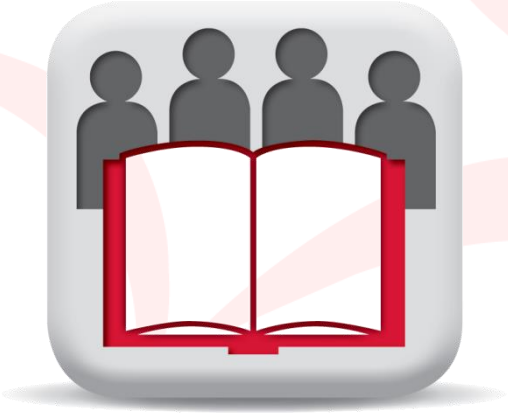
isuog.org

# UOG Journal Club: May 2016
# UOG 期刊俱乐部: 2016 五月

## Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis
## 阿司匹林加上低分子量肝素对预防先兆子痫: 荟萃分析

S. Roberge, S. Demers, K.H. Nicolaides, M. Bureau, S. Côté and E. Bujold

Volume 47, Issue 5; Date: May, pages: 548–553



Journal Club slides prepared by Dr Maddalena Morlando
(UOG Editor for Trainees)
期刊俱乐部PPT由 Dr Maddalena Morlando 准备
(UOG 培训编辑)

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

- 先兆子痫（Pre-eclampsia,PE）有证据显示与胎盘受损相关，并且在一些妊娠复合小于胎龄新生儿（small-for-age, SGA ）的分娩也发现有胎盘血管病变
- 随机对照试验（RCTs）的荟萃分析已经报道，在有PE高风险的妊娠中，在妊娠≤16周使用预防性剂量的低分子量肝素可以降低PE和SGA的发生率
- 肝素在预防这些状况的作用正变得越来越显著，主要是由于其抗血栓和抗炎作用，这与阿司匹林类似
- 预防性使用阿司匹林加上低分子量肝素（low-molecular-weight heparin, LMWH ）在高危妊娠中降低PE和SGA发生率的作用尚未阐明

**Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis**

*Roberge et al., UOG 2016*

# 目的

**确定开始在≤16孕周**进行
**LMWH和低**剂量阿司匹林联合治疗在预防女性面临
**PE和SGA的**风险优于单独使用低剂量阿司匹林

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 方法 – 文献检索

- 文献综述, 根据PRISMA, 从1945 到 2015 三月。
- 系统搜索比较任何类型LMWH或伊诺肝素和阿司匹林联合使用和单独使用阿司匹林在有高血压疾病风险≤ 16孕周的妊娠女性的随机对照试验 (RCTs）
- 搜索条件包括: ‘heparin’, ‘bemiparin’, ‘certoparin’, ‘dalteparin’, ‘enoxaparin’, ‘nadroparin’, ‘parnaparin’, ‘reviparin’, ‘tinzaparin’, ‘LMWH’, ‘aspirin’, ‘acetylsalicylic acid’, ‘preeclampsia’, ‘pre-eclampsia’, ‘PE’, ‘toxaemia’, ‘toxemia’ and ‘eclampsia’。
- 没有应用语言限制

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 方法-研究选择

- 研究的质量评估使用Cochrane手册标准工具进行敏感性分析：偏差风险的判断和研究高偏差的风险。
- 结局测量包括PE、早发性PE和SGA。
- PE定义：先前血压正常有蛋白尿的女性，发生于＞20孕周，收缩压（BP）≥ 140mmHg或者舒张压≥90mmHg，24小时尿蛋白≥0.3g或尿蛋白++。
- 早发性PE被定义为≤34孕周的PE。SGA定义是一个新生儿出生体重小于或等于在第10，第5, 第3个百分位（在这顺序中第一个是可用的）或者相等的。

ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology

isuog.org

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 研究选择

从电子搜索中可能适当的试验(*n* = 1807)

**被排除的 (*n* = 1557):**
- 个人沟通、重复的出版物
- 不是阿司匹林的随机研究
- 分配隐藏不足
- 没有提供相关结局

可能适合纳入荟萃分析的试验(*n* = 250)

**被排除的(*n* = 209):**
- 个人沟通、重复出版物、信件、评论、社论、荟萃分析、回顾
- 其他的研究设计
- 不恰当的治疗
- 治疗
- 其他原因

达到纳入标准的研究(*n* = 41)

**被排除的 (*n* = 32):**
- 不是RCT (*n*=8)
- 治疗不当(*n*=14)
- 重复出版物(*n*=5)
- 不完整结局(*n*=5)

最终纳入荟萃分析的研究 (*n* = 8*)

*一个研究在两个出版物上发表

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 方法-数据分析

- 相对风险(RRs)在两个结局中被计算, 使用Review Manager 5.2.3 软件.
- 整体 RRs 根据随机效应或固定效应模式进行计算是合适的
- 研究之间的异质性通过Higgins $I^2$ 统计进行分析.
- 试验的分布通过漏斗图检验发表偏倚
- 敏感性分析用来探讨结果的稳定性和研究之间异质性

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 结果 -纳入8项研究

| 引用 | *n* | 纳入时GA | 纳入标准 |
|---|---|---|---|
| Farquharson | 98 | <12 周 | ≥2 cons. misc. and TP, LAC 和/或ACA-Ab阳性 |
| Ferrier | 16 | 10–12 周 | 严重 PE病史, 肾脏疾病或慢性高血压 |
| de Vries | 139 | <12 周 | 早发型PE病史 和TP |
| Goel | 72 | <10 周 | ≥2 misc病史和 ACA-Ab |
| Gris | 224 | <12 周 | 严重PE病史 |
| Laskin | 88 | 早孕期 | ≥2 cons. Misc病史， 和TP |
| Malinowski | 109 | 月经周期第16天 | ≥3 cons. Misc病史， 和TP |
| Visser | 139 | <7 周 | ≥2 cons. Misc病史， 没有TP |

GA, 纳入时的孕周; cons., 连续的; misc., 流产; LAC, 狼疮抗凝物; ACA-Ab: 抗心磷脂抗体; TP, 血栓形成

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 结果 -纳入8项研究：干预

| 引用 | 肝素 | 阿司匹林（mg） | 结局 |
|---|---|---|---|
| Farquharson | 不特定的 LMWH, 5000 IU | 75 | PD |
| Ferrier | 达肝素钠, 5000 IU | 100 | PE, 严重 PE, 早发/晚发 PE, PD |
| de Vries | 达肝素钠，2500–7500 IU | 75–100 | PE, SGA, 早发/晚发PE |
| Goel | 伊诺肝素，5000 IU | 80 | PE, 早发/晚发 PE, PD |
| Gris | 伊诺肝素, 4000 IU | 100* | PE, 严重PE, SGA, PD |
| Laskin | 达肝素钠, 5000 IU | 81 | SGA, PD |
| Malinowski | 不特定的LMWH, 20 mg | 75 | SGA |
| Visser | 伊诺肝素，40 mg | 100 | PE, SGA |

*临睡服药. LMWH：低分子量肝素; PD, 围产期死亡.

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 结果

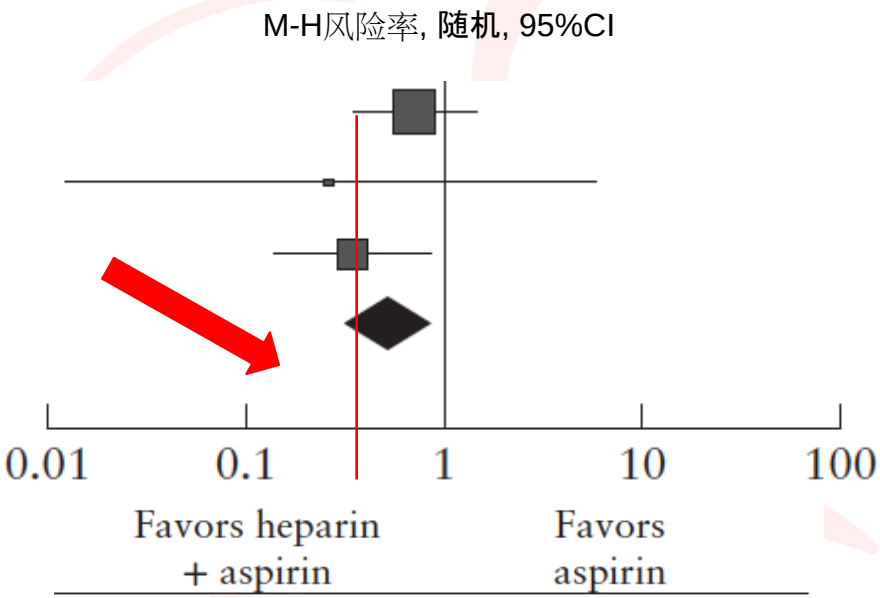
- **根据入**选标准将结果进行分层，**因**为两个亚组之间女性的入选标准**有大的异**质性，**且使用了随机-效**应模型
- Higgins $I^2$ 统计显示在PE**和早**发性PE**之**间无异质性($I^2$ = 0%)**和**SGA**之**间小的异质 ($I^2$ = 22%)。
- **少数研究没有敏感性分析和出版偏差**评估。
- 纳入研究的大多数被认为是有小的或不明确的偏差，**除了突出治**疗**分配**（**在所有**RCTs**没有安慰**剂）。

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

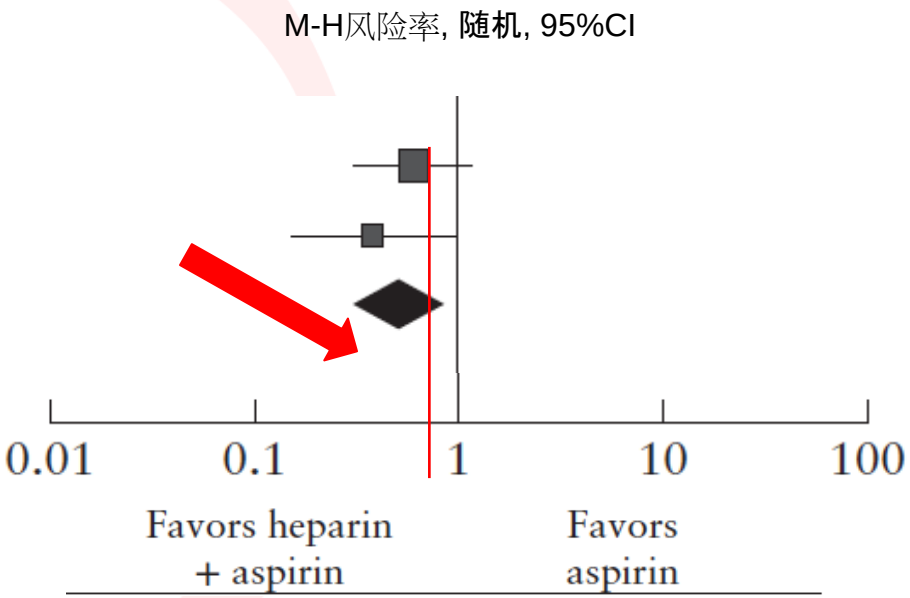
*Roberge et al., UOG 2016*

## 结果

**在有PE病史的女性中，在低剂量阿司匹林上添加LMWH降低PE和SGA的风险**




**PE的风险: 三个试验 (*n*=379)**
**RR, 0.54** (95% CI, 0.31–0.92); *P* = 0.03



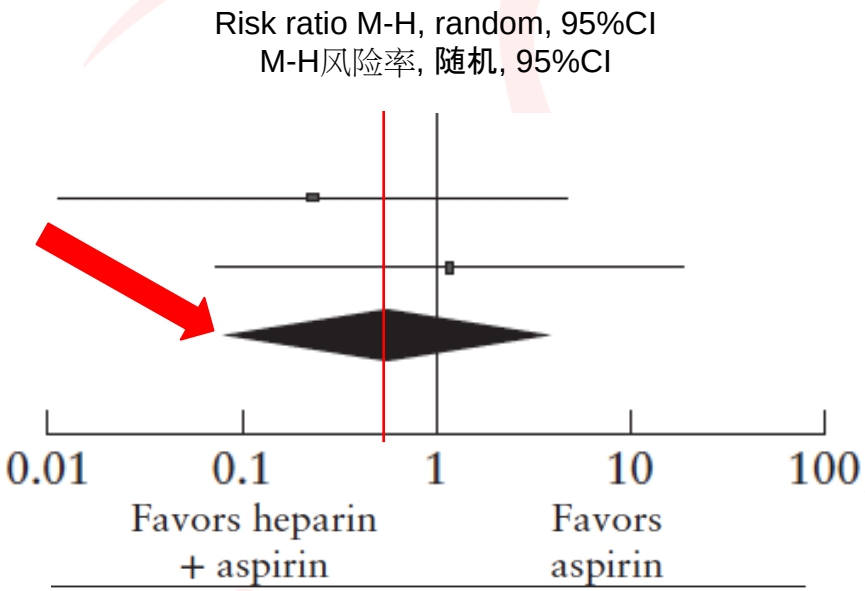

**SGA的风险: 两个试验 (*n*=363)**
**RR, 0.54** (95% CI, 0.32–0.91); *P* = 0.02

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

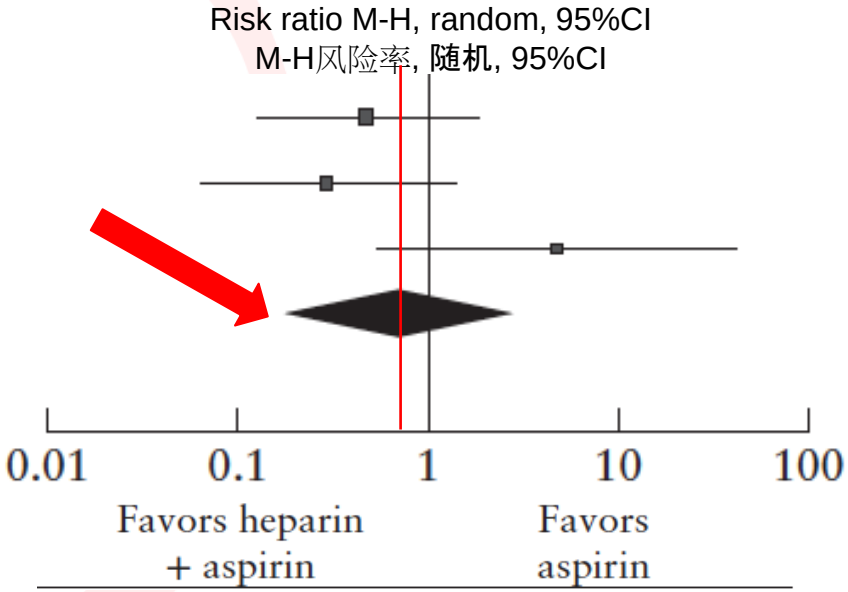
*Roberge et al., UOG 2016*

## 结果

**在反复流**产的女性中，**在低**剂量阿司匹林上增加**LMWH治疗PE和SGA的的**风险没有显著降低




**PE的风险: 两个试验 (*n*=211)**
**RR, 0.57** (95% CI, 0.08–4.35); ***P* = 0.59**




**SGA的风险: 三个试验 (*n*=337)**
**RR, 0.73** (95% CI, 0.18–2.99); ***P* = 0.66**

**Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis**

*Roberge et al., UOG 2016*

# 结果

有PE病史的女性, LMWH 和低剂量阿司匹林：

- 显示出在早发型PE的降低的趋势：
  - 两个试验(*n*=155)
  - RR, 0.14 (95% CI, 0.02–1.10); *P*=0.06
- **但不在晚**发型PE:
  - 两个试验 (*n*=155)
  - RR, 1.20 (95% CI, 0.53–2.72); *P*=0.65

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 结 论

- 基于有限的证据，LMWH和低剂量阿司匹林联合治疗在早期妊娠开始可能降低有PE病史的女性的PE和SGA的发生率。
- 这个观察应该基于良好实施前瞻性试验而不是一个直接临床应用的建议。
- 在有复发性流产的女性，增加LMWH相比较于单用低剂量阿司匹林并没有好处。
- 在高风险妊娠中，预防性使用LMWH在当只有低剂量阿司匹林治疗的情况下，在降低不良妊娠结局是有益的。

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 优点

这是第一个评估有PE和SGA高风险的妊娠中，在≤ 16孕周使用阿司匹林联合LMWH治疗的效果的荟萃分析。

## 局限性

主要不足之处是符合纳入标准的研究/病人数量少-排除敏感分析和发表偏差。其他不足包括纳入标准的异质性，阿司匹林的剂量和结局测量。研究的一半（4/8）包括有血栓形成倾向的女性。最后，成本效应或LMWH的副作用没有被评估。

# Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis

*Roberge et al., UOG 2016*

## 讨论点

- 大多数发展为PE的女性(85%）没有PE的病史。我们如何在妊娠第一阶段识别高风险女性中谁将从LMWH治疗中受益？
- LMWH联合阿司匹林在用其他方法识别的高风险人群会起作用么，比如第一阶段多普勒和PIGF？
- 研究是否表明LMWH和阿司匹林联合使用对围产期死亡和长期结局有影响？
- LMWH的成本受益或副作用是什么？