

Recurrent preeclampsia : prediction, risk counseling and methodological challenges

Citation for published version (APA):

Sep, S. J. S. (2010). *Recurrent preeclampsia : prediction, risk counseling and methodological challenges*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20100408ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100408ss](https://doi.org/10.26481/dis.20100408ss)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de zwangerschapsaandoening preëclampsie, het ontstaansmechanisme, het herhalingsrisico in een volgende zwangerschap en de mogelijkheden tot counseling (adviesgeving) kort geïntroduceerd. Preëclampsie omvat de ontwikkeling van hypertensie (verhoogde bloeddruk) en proteïnurie (verhoogde eiwituitscheiding in de urine) na 20 weken zwangerschap. Het syndroom compliceert 5-8 procent van alle zwangerschappen en is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij zowel moeder als kind. Hoewel nog steeds geen open boek, is de laatste 20 tot 30 jaar meer bekend geworden over de oorzaken van preëclampsie. Tegenwoordig beschrijft men het ontstaan van preëclampsie als een tweefasen model, waarbij afwijkende ontwikkeling van de bloedvaten in de baarmoederwand in de eerste fase resulteert in een verslechterde doorbloeding van de placenta (de moederkoek). Hierdoor komen factoren vrij in de moederlijke bloedsomloop die een stress reactie veroorzaken, welke uiteindelijk kan leiden tot de klinische symptomen. Vrouwen die eenmaal preëclampsie hebben doorgemaakt, hebben een verhoogde kans op herhaling in de volgende zwangerschap. Het is dan ook belangrijk hen counseling te bieden voorafgaand aan een volgende zwangerschap. Daarbij kan ondermeer worden ingegaan op aanwezige risicofactoren en mogelijke strategieën om het herhalingsrisico te verlagen.

Het eerste deel van dit proefschrift beslaat mogelijkheden tot predictie (voorspelling) van het herhalingsrisico op preëclampsie en daaraan gekoppeld mogelijkheden tot counseling van voormalige patiënten, voorafgaand aan de volgende zwangerschap. **Hoofdstuk 2** biedt een literatuuroverzicht van beschikbare predictoren (voorspellers) voor het herhalingsrisico op preëclampsie. Hierbij wordt ingegaan op de mate waarin de testen hiertoe in staat zijn en hun toepasbaarheid in de klinische praktijk. In 33 artikelen werden 24 verschillende predictoren geïdentificeerd. Daarvan waren het plasma volume, de stroomsnelheid van het bloed in de baarmoederslagaders en een combinatie van herhaaldelijk in de zwangerschap gemeten variabelen het meest veelbelovend. Deze voorspellers kennen echter ook praktische bezwaren, zoals een laat moment van toepassing. Tevens was de vastgestelde voorspellende capaciteit in veel gevallen onbetrouwbaar. Preëclampsie is een heterogene aandoening. Daarom wordt verondersteld dat een combinatie van verschillende typen voorspellers tot een betere voorspelling van de kans op herhaling kan leiden.

Hoofdstuk 3 presenteert een predictiemodel voor het herhalingsrisico op preëclampsie vroeg in de zwangerschap, waarin meerdere predictoren gecombineerd worden. Deze predictoren zijn ten minste zes maanden na de eerste en nog voor de volgende zwangerschap bepaald. De combinatie van HDL-cholesterol (het "goede" cholesterol) en de hoeveelheid eiwit dat in de urine wordt uitgescheiden binnen 24 uur in één model bleek de beste voorspelling van het risico op te leveren. Dit model bleek in staat om 94% van de vrouwen die in de volgende zwangerschap opnieuw een vroege preëclampsie ontwikkelen te identificeren. Bijna 50% van de vrouwen kunnen zo gerustgesteld worden dat het risico op herhaling zeer laag is (<1%).

In **hoofdstuk 4** wordt obesitas (zwaarlijvigheid) als risicofactor voor preëclampsie tegen het licht gehouden. Obesitas is geassocieerd met andere aan preëclampsie gelinkte factoren, zoals hypertensie, chronische ontsteking en afwijkingen in de stofwisseling. Het is dan ook denkbaar dat obesitas niet zozeer direct, maar eerder indirect effect heeft op het ontstaan van preëclampsie. De bevindingen in hoofdstuk 4 bevestigen deze stelling. Het risico op preëclampsie na de aandoening te hebben doorgemaakt in een vorige zwangerschap was weliswaar verhoogd bij obese vrouwen in vergelijking tot vrouwen zonder obesitas, maar indien metabole afwijkingen in ogenschouw werden genomen was de associatie verdwenen. Bovendien bleek de aanwezigheid van metabole afwijkingen, onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van obesitas, een risicofactor voor preëclampsie. Het advies luidt dan ook de aandacht bij het counsellen van voormalige preëclampten minder specifiek op obesitas te richten en meer op metabole factoren in het algemeen, ongeacht de lichaamsomvang.

In **hoofdstuk 5** worden de verschillen tussen preëclampsie en het HELLP syndroom (gekenmerkt door hemolyse, verhoogde leverenzymen en verlaagde bloedplaatjes) geëvalueerd. De ontstaanswijze en symptomen van het HELLP syndroom overlappen deels met die van preëclampsie. Dit heeft geleid tot vergelijkbare behandelmethoden van beide syndromen. Omdat de syndromen wel degelijk twee afzonderlijke ziektebeelden zijn valt te betwijfelen of dit wel terecht is. In hoofdstuk 5 wordt duidelijk dat het HELLP

syndroom verschilt van preëclampsie op enkele belangrijke punten, waaronder het frequenter voorkomen van eclampsie (stuipen) tijdens de zwangerschap en het minder vaak voorkomen van hypertensie, proteinurie, verhoogde stollingsneiging, obesitas, verhoogde bloedsuikerspiegel, verhoogde triglyceriden, en verhoogd homocysteïne in de niet-zwangere conditie.

In **hoofdstuk 6** wordt het voorkomen van electrocardiografische afwijkingen (afwijkingen op het ECG, ook wel hartfilmpje) beschreven bij voormalige preëclampsie patiënten. Bovendien worden de ECG dimensies vergeleken tussen vrouwen die in de volgende zwangerschap preëclampsie ontwikkelen en vrouwen waarbij dat niet gebeurt. Voormalige preëclampsie patiënten hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Of zich dit recent na het doormaken van preëclampsie uit in het vaker voorkomen van ECG afwijkingen is onduidelijk, evenals de vraag of vrouwen met herhaaldelijke preëclampsie vaker afwijkingen hebben dan vrouwen met eenmalige preëclampsie. De prevalentie (frequentie) van ECG afwijkingen bleek bij preëclampten niet hoger te zijn dan in de algemene populatie vrouwen van vruchtbare leeftijd. Vrouwen met herhaaldelijke preëclampsie vertoonden verschillen in elektrische hartas (een middeling van alle ontladingen in het hart) en QT-interval (geleidingstijd), maar dit bleek met name veroorzaakt te worden door verschillen in bloeddruk.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat in op de vroege aanpassingen aan de zwangerschap bij voormalige preëclampten. **Hoofdstuk 7** behandelt de veranderingen in het lipidenprofiel. Hoewel bekend is dat bij preëclampsie de hoeveelheid lipiden (vetten) in het bloed hogere waarden bereikt dan bij gezonde zwangerschap, is het onduidelijk of deze verschillen al vroeg in de zwangerschap detecteerbaar zijn. De bevindingen in hoofdstuk 7 zijn afgeleid van metingen voor de zwangerschap en 8 en 16 weken tijdens de zwangerschap. Wat bleek is dat bij vrouwen die opnieuw preëclampsie ontwikkelen de gebruikelijke tijdelijke daling in LDL-cholesterol na het eerste trimester niet waarneembaar is. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door een lagere productie van steroïde hormonen door de placenta. Bovendien was de stijging in HDL-cholesterol bij deze groep minder sterk, vermoedelijk voorafgaand aan de verlaagde waarden die eerder zijn waargenomen bij reeds gediagnosticeerde preëclampsie. Geen verschillen in aanpassing van de concentratie triglyceriden werden waargenomen.

In **hoofdstuk 8** ligt de focus op de aanpassingen van de diastolische hartfunctie aan de zwangerschap. Preëclampsie vroeg in de zwangerschap blijkt te worden voorafgegaan door verminderde adaptatie van het hart- en bloedvaten systeem. Hoeveer maladaptatie van de diastolische hartfunctie hierbij betrokken is, is onbekend. In hoofdstuk 8 worden verschillende diastolische functie parameters geëvalueerd voor de zwangerschap en bij 12, 16 en 20 weken tijdens de zwangerschap bij voormalige preëclampsie patiënten. Bij 12 weken bleek de E/A ratio (een parameter voor diastolische functie) sterker te zijn toegenomen bij vrouwen die later in de zwangerschap preëclampsie ontwikkelen ten opzichte van vrouwen die dit niet doen. Bovendien was het hart-minuut volume lager en de systemische vaatweerstand hoger. Indirect zou dit kunnen betekenen dat het sympatische aandeel van de autonome controle van de bloedsomloop in het tweede trimester groter is onder vrouwen die opnieuw preëclampsie ontwikkelen. Dit laatste ondersteunt dan weer de gedachte dat verminderde adaptatie van de diastolische hartfunctie bijdraagt aan de abnormale adaptatie van hart en bloedvaten aan de zwangerschap bij preëclampsie.

Het derde en laatste deel van dit proefschrift heeft betrekking op twee methodologische uitdagingen waar men in onderzoek naar recidiverende (herhalende) zwangerschapsgerelateerde uitkomsten tegenaan kan lopen. In **hoofdstuk 9** betreft dit het fenomeen collider bias. Met de term collider wordt in dit verband een factor bedoeld die in een causale (oorzakelijke) keten beïnvloed wordt door twee andere factoren. Wanneer op basis van de collider wordt gestratificeerd (gecorrigeerd) ontstaat een associatie tussen die twee factoren, waardoor confounding wordt geïntroduceerd. Schattingen van de associatie tussen dergelijke factoren en herhaling van een bepaalde uitkomst kunnen daardoor ernstig vertekend raken en in extreme gevallen zelfs een andere richting aannemen. Dit kan verstrekende klinische gevolgen hebben. Het is dus belangrijk deze vorm van bias op zijn minst te herkennen. Collider bias is reeds eerder beschreven, maar vrij nieuw in deze context is de bevinding dat, in studies naar recidiverende uitkomsten, selectie van de onderzoekspopulatie op basis van het voorkomen van die uitkomst in het verleden ook collider bias kan veroorzaken. Het al dan niet eerder hebben

gehad van de uitkomst is in dit geval de collider. We illustreren dit principe aan de hand van een denkbeeldig getallenvoorbeeld waarin obesitas als risicofactor voor recidiverende preëclampsie wordt geëvalueerd. In **hoofdstuk 10** wordt ingegaan op de invloed van risicopredictie-gerelateerde keuze voor een nieuwe zwangerschap op de prestatie van predictiemodellen. In feite betreft het een variant op een fenomeen wat we kennen als selectieve fertiliteit; de neiging om reproductie (voortplanting) aan te passen op basis van de uitkomsten van eerdere zwangerschap(pen). Dit kan bij de toepassing van predictiemodellen in de praktijk een rol gaan spelen. Individuele risicoschattingen aan de hand van predictiemodellen kunnen gebruikt worden voor counseling doeleinden. Dientengevolge is het denkbaar dat vrouwen met een hoog voorspeld risico van een ongewenste uitkomst besluiten niet zwanger te worden. Deze risicopredictie-gerelateerde selectieve fertiliteit kan veranderingen teweegbrengen in de samenstelling van de populatie zwangeren met betrekking tot de predictoren in het predictiemodel. Aan de hand van een hypothetisch voorbeeld met gesimuleerde data illustreren we dat dit invloed kan hebben op de sensitiviteit en specificiteit van een predictiemodel, maar dat de c-statistic (een maat voor het onderscheidend vermogen) en de individuele risicoschattingen onaangedaan blijven.

Hoofdstuk 11 levert ten slotte een algemene discussie over de onderwerpen aangesneden in dit proefschrift. Benadrukt wordt de ernst van de aandoening en het ontbreken van goede richtlijnen voor screening op verhoogd risico, vroege detectie en behandeling van vrouwen met een verhoogd risico op preëclampsie. Een belangrijk aandachtsgebied voor toekomstig onderzoek is het verder exploreren van combinaties van testen, met toepassingen zowel voor als tijdens de volgende zwangerschap. Voor de clinicus is het belangrijk in te zien op welke manier voordeel te halen valt uit de predictieve waarde van een predictie test voor het risico op herhaling van preëclampsie. Op dit moment is de koppeling tussen risicovoorspellingen, klinisch handelen en te behalen successen met betrekking tot gezondheidssuitkomsten nog vaag. Impact analyses moeten hierover meer duidelijkheid verschaffen.