

Screening bij het opsporen van pre-eclampsie

Wanneer moderne technologie helpt bij het opsporen van een eeuwenoude ziekte

Externe promotor: Dr. De Keersmaecker
Interne promotor: Mw. Marijke Huysmans
Academiejaar: 2019 - 2020

Bachelorproef voorgedragen door:
Joline CATTRYSSE
tot het bekomen van de graad van
Bachelor in de Vroedkunde

Screening bij pre-eclampsie

Wanneer moderne technologie helpt bij het opsporen van een eeuwenoude ziekte

Externe promotor: Dr. De Keersmaecker
Interne promotor: Mw. Marijke Huysman
Academiejaar: 2019-2020

Bachelorproef voorgedragen door:
Joline CATTRYSSE
tot het bekomen van de graad van
Bachelor in de Vroedkunde

Abstract

Screening bij pre-eclampsie	
Promotiejaar:	2020
Student:	Joline Cattrysse
Externe promotor:	Dr. De Keersmaecker B.
Interne promotor:	Mevr. Huysman Marijke
Trefwoorden:	Pre-eclampsie; screening, bloeddruk; proteïnurie; Doppler, sFlt-1; PIGF; sEng; aspirine
<p>In deze bachelorproef stond de vraag centraal welke screeningsmethodes er actueel bestaan om pre-eclampsie en de invloed hiervan op te sporen. Om deze vraag te beantwoorden werden Nederlandstalige, Franstalige en Engelstalige studies aanwezig op PubMed van de afgelopen decennia vergeleken. Pre-eclampsie is een ernstige aandoening waarbij vijf tot zeven procent zwangere vrouwen geconfronteerd worden ten gevolge van een pathologische placentatie. Er bestaan verschillende screeningsmethoden zoals de bloeddrukmeting en proteïnurie bepaling. Uit onderzoek blijkt dat nieuwe screeningsmethodes kunnen toegepast worden zoals een Doppleronderzoek en de bepaling van PAPP-A, sFlt-1, PIGF en sEng in maternel bloed. Opmerkelijk is ook dat hiermee een betere behandelingsstrategie zou kunnen plaatsvinden met onder andere toediening van aspirine voor de 20^{ste} zwangerschapsweek leidend tot een mogelijke besparing aan ziekenhuiskosten door het vermijden van opnames van laagrisico zwangere. Deze technieken worden actueel weinig tot niet in ons land gebruikt. In andere landen zoals Zwitserland, Duitsland en Zuid-Korea zijn deze screeningsmethodes een vastere waarde waarbij een terugbetaling voorzien wordt.</p>	

Inhoudsopgave

Woord vooraf	5
Inleiding	7
DEEL 1:	8
1 Pre-eclampsie	9
1.1 Pre-eclampsie en de gevolgen hiervan	9
1.1.1 Introductie.....	9
1.1.2 Risicofactoren.....	9
1.1.3 Ziektebeeld.....	10
1.1.4 Diagnose.....	10
1.1.5 Behandeling.....	11
1.1.6 Gevolgen.....	12
1.2 Pathofysiologie van pre-eclampsie	13
1.2.1 Placenta.....	13
1.2.2 Ontstekingsreactie	15
2 Verschillende screeningsmethodes	16
2.1 Definitie	16
2.2 Verschillende screeningsmethodes.....	16
2.2.1 Bloeddruk	16
2.2.2 Proteïnurie.....	19
2.2.3 Dopplersonderzoek.....	20
2.2.4 PAPP-A.....	24
2.2.5 sFlt-1 en PIGF	26
2.2.6 SEng	29
3 Combinatie van meerdere screeningsmethodes	32
3.1 Screening in het eerste trimester.....	32
3.1.1 PAPP-A en PI van arteria uterina.....	32
3.1.2 SEng, PI van arteria uterina en PAPP-A	33
3.1.3 Vergelijking beide onderzoeken.....	34
3.2 Screening in het tweede trimester.....	34
3.2.1 PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio.....	34
3.2.2 PI van arteria uterina, notch en sFlt-1/PIGF ratio	35
3.2.3 Vergelijking beide onderzoeken.....	36
3.3 Screening in het derde trimester	36

4	De impact van screening op pre-eclampsie.....	38
4.1	Medische aspect.....	38
4.1.1	Aspirine.....	38
4.1.2	Calcium.....	40
4.2	Economisch aspect.....	40
4.2.1	Een economische studie in het Verenigd Koninkrijk.....	41
4.2.2	Vergelijking met andere landen.....	42
4.2.3	Bespreking.....	43
5	Toepassing van de screeningsmethodes.....	44
5.1	Klinische richtlijnen in België.....	44
5.1.1	Bloeddruk.....	44
5.1.2	Proteïnurie.....	44
5.1.3	Andere screeningsmethodes.....	45
5.2	Klinische richtlijnen in het buitenland.....	45
5.2.1	Ontwikkelde landen.....	46
5.2.2	Ontwikkelingslanden: Oeganda.....	46
	DEEL 2:.....	47
1	Aanmaak van het praktijkgedeelte.....	48
1.1	Keuze praktijkgedeelte.....	48
1.2	Keuze Tijdschrift.....	48
1.3	Uitvoering.....	49
1.4	Richtlijnen van Gunaïkeia.....	49
1.5	Conclusie.....	49
2	Wetenschappelijk artikel.....	50
	Relevantie voor de praktijk van de vroedvrouw.....	51
	Algemeen besluit.....	52
	Literatuurlijst.....	53
	Bijlagen.....	67

Woord vooraf

Bij aanvang van deze bachelorproef zou ik graag enkele mensen willen bedanken die mij geholpen hebben bij het schrijven van deze bachelorproef. Zonder hun hulp, tijd en begeleiding zou dit mij niet gelukt zijn.

Eerst en vooral wil ik mijn promotoren bedanken. Mevrouw Huysman Marijke, mijn interne promotor en docente aan de Artevelde Hogeschool. Ik kon bij haar altijd terecht met mijn vragen gedurende deze lange periode. Ze heeft me hierbij uitstekend goed begeleid, veel nuttige tips gegeven en me weer op de goede baan geleid als ik de weg kwijt was.

Hierbij, zeker niet minder belangrijk, mijn externe promotor, Dr. De Keersmaecker B., gynaecoloog in het AZ Groeninge te Kortrijk. Hij gaf me heel wat informatie, waar bij te sturen en feedback tijdens het schrijven van mijn bachelorproef, ondanks zijn drukke agenda, waarvoor dank.

Verder wou ik ook mijn familie bedanken voor de steun tijdens deze periode. In het bijzonder een woord van dank aan mijn vader die avonden op zijn laptop bezig was om mijn taalfouten te verbeteren.

Daarnaast was de bemoediging en vrijheid die mijn ouders mij gegeven hebben uiterst belangrijk om mijn persoonlijkheid te ontwikkelen en de vroedvrouw te worden die ik vandaag ben.

Tenslotte wil ik graag mijn vrienden bedanken. Bedankt om mij goeie moed te geven wanneer ik het eventjes niet meer zag zitten. Zonder jullie ging deze bachelorproef nooit op tijd ingediend kunnen worden

Ondergetekende draagt de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor deze bachelorproef en staat toe dat haar werk in de mediatheek van de hogeschool wordt opgeslagen, geraadpleegd en gefotokopieerd.

Torhout, April 2020

Joline Cattrysse



Inleiding

Pre-eclampsie is een ernstige pathologie eigen aan het menselijk ras met als meest waarschijnlijke etiologie een afwijkende placentatie. De incidentie bedraagt vijf tot zeven procent van de zwangere vrouwen. Gezondheidsmedewerkers (vroedvrouwen, huisartsen en specialisten) komen hiermee dus vaak mee in aanraking. Deze aandoening heeft tevens één van de hoogste mortaliteitscijfers. De gevolgen echter blijven niet beperkt tot de pre- of postnatale periode en zouden ook een invloed hebben op latere ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen.

Pre-eclampsie is moeilijk vroeg te diagnosticeren door een ingewikkeld ziektebeeld en het laatijdige opkomen van klinische symptomen. De mogelijkheid om vroeg in de zwangerschap risicopatiënten te kunnen identificeren met behulp van screeningsmethodes zou een meerwaarde kunnen bieden. Hierbij luidt een duidelijke vraag: welk screeningsmethodes bestaan er actueel en welk potentieel voordeel kunnen ze bieden?

Meerdere technieken en biomerkers maken het opsporen van pre-eclampsie mogelijk. Geen van hen blijkt echter efficiënt genoeg om risicopatiënten met zekerheid te identificeren. Zou een combinatie van de bestaande screeningsmethodes voor een betere opsporing kunnen zorgen?

Deze bachelorproef biedt hulp aan vroedvrouwen om de vele vragen van patiënten te beantwoorden betreffende het opsporen van pre-eclampsie, de mechanismen bij pre-eclampsie en de verschillende screeningsmethodes die in de dagelijkse praktijk gebruikt worden.

Initieel bespreken we de pathofysiologie van pre-eclampsie. Hierna zullen we de meest belovende screeningsmethodes, hun invloed op de gezondheid en de maatschappij bestuderen. Ten slotte toetsen we deze methoden in onze dagelijkse praktijk en vergelijken we met andere landen.

DEEL 1:
Literatuurstudie

1 Pre-eclampsie

Wat is pre-eclampsie, hoe komt het tot stand en welke gevolgen heeft dit bij de foetus en bij de moeder in vergelijking met een fysiologische zwangerschap?

1.1 Pre-eclampsie en de gevolgen hiervan

1.1.1 Introductie

Pre-eclampsie, ofwel ook zwangerschapsvergiftiging genoemd, is een vaak voorkomende aandoening tijdens de zwangerschap. Europese cijfers tonen een incidentie van vijf tot acht procent, terwijl deze in Afrika kan oplopen tot achttien procent (De Keersmaecker, 2009).

Pre-eclampsie is een van de grootste mortaliteitsoorzaken van parturiënten met ongeveer 63 000 maternale doden elk jaar wereldwijd, alsook een van de belangrijkste foetale en maternale morbiditeitsoorzaken. 500 000 baby's sterven door deze aandoening jaarlijks en is verantwoordelijk voor achttien procent van de premature geboortes in de Verenigde Staten (Bolin, 2012; Figo, z.d.). Alhoewel de ziekte al meer dan 4 000 jaar geleden beschreven werd, zijn de oorzaken en evoluties nog onduidelijk voor wetenschappers. Hierdoor bestaat er tot op vandaag nog geen efficiënte behandeling tijdens de zwangerschap (Verhaag, 2009).

1.1.2 Risicofactoren

Verschillende factoren verhogen of verlagen het risico om pre-eclampsie te ontwikkelen tijdens de zwangerschap. Dit wordt verder toegelicht in tabel 1. Zo lezen we bijvoorbeeld dat een patiënt met diabetes (zowel type I, type II als zwangerschapsdiabetes), obesitas met een BMI (body-mass index) hoger dan 30 kg/m², een leeftijd ouder dan 40 jaar, of aan chronische hypertensie leidt, een verhoogd risico heeft om pre-eclampsie te ontwikkelen.

De mechanismen die zorgen voor het ontwikkelen van deze ziekte met bovenstaande risicofactoren zijn complex en nog weinig bekend en onderzocht. Tevens blijkt dat de partner een rol speelt in de ontwikkeling van de aandoening. Een van de belangrijkste risicofactoren blijkt nullipariteit (een vrouw die nog geen kinderen gebaard heeft) of een eerste kind bij een nieuwe partner te zijn (van Drongelen, 2015).

Naast factoren die het risico verhogen zijn er ook factoren die het risico verlagen. Alhoewel roken tijdens de zwangerschap kan resulteren in veel neveneffecten zoals IUGR (intra uteriene groei restrictie) placentaloslating of doodgeboorte, is gebleken dat dit het risico op pre-eclampsie verlaagt met 32 procent. Uit een onderzoek van Miller et al. (2010) blijkt evenwel dat rokende

vrouwen die toch pre-eclampsie ontwikkelden, 75 procent meer kans hadden op een ongunstige zwangerschapsuitkomst in vergelijking met niet-rokende vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelden.

Tabel 1: De risicoverhogende en -verlagende factoren van pre-eclampsie.

Risicoverhogende factoren	Risicoverlagende factoren
<ul style="list-style-type: none"> • Nullipara • Vrouw >40 jaar • Voorgeschiedenis van pre-eclampsie • Meerlingen zwangerschap • Nieraandoening • Overgewicht / obesitas • Diabetes (mellitus of gravidarium) • Chronische hypertensie • Coagulatieproblemen 	<ul style="list-style-type: none"> • Roken tijdens zwangerschap • Andere partner na voorgeschiedenis van pre-eclampsie

1.1.3 Ziektebeeld

Pre-eclampsie wordt beschreven als hypertensie (hoge bloeddruk) en/of proteïnurie (verhoogde concentratie van eiwit in urine), tijdens de zwangerschap van een voordien normotensieve vrouw (normale bloeddruk). De symptomen van pre-eclampsie kunnen optreden vanaf de 20^{ste} zwangerschapsweek, we spreken hierbij van een early-onset pre-eclampsie. Vaak treden de symptomen pas op na de 34^{ste} zwangerschapsweek, late-onset pre-eclampsie genoemd. De symptomen verdwijnen meestal drie maanden postpartum. Naast hypertensie en proteïnurie zijn vaak voorkomende klachten het ontstaan van oedeemvorming, epigastrische pijn, hoofdpijn en visusstoornissen (scotomen) (Verhaag, 2009).

1.1.4 Diagnose

Heden bestaat er geen eenvoudige en objectieve laboratoriumtest om de diagnose van pre-eclampsie te stellen. De vaststelling hiervan berust op klinische tekens. Hypertensie en proteïnurie zijn vaak de belangrijkste alarmsignalen. Een milde pre-eclampsie wordt gediagnosticeerd door een diastole tussen de 90 en 110 mmHg, een systole hoger dan 140mmHg na 20 weken zwangerschap alsook een proteïnurie tussen de 300 en 600 mg/24u. Voor de diagnose van milde pre-eclampsie is het belangrijk dat er geen organen betrokken zijn in het ziektebeeld. Een ernstige pre-eclampsie heeft daarentegen een diastole hoger dan 110mmHg, een systole hoger dan 170mmHg en een proteïnurie die meer dan 600mg/24u bedraagt. Ook kan de diagnose van ernstige pre-eclampsie gesteld worden wanneer er andere organen betrokken zijn in het ziektebeeld (Verhaag, 2009). Bovendien wordt er ook een verschil gemaakt

tussen een early onset pre-eclampsie (voor 34 zwangerschapsweken) en een late onset pre-eclampsie (na 34 weken). Dit kan verklaard worden aan het feit dat pre-eclampsie een heterogene aandoening is met meerdere mechanismen die elk een andere uitkomst met zich meebrengt.

Bijhorende klachten zijn hierbij ook van belang, zoals epigastrische pijn en visusstoornissen en wijzen naar hersen-, lever- of nierschade. Bovendien kan men, zelfs met de afwezigheid van één van deze symptomen, de diagnose van pre-eclampsie stellen (Verhaag, 2009).

1.1.5 Behandeling

Alhoewel pre-eclampsie een vaak voorkomende ziekte is, bestaat er tot op vandaag geen efficiënte medicamenteuze behandeling die de oorzaak wegneemt. De enige manier om van deze ziekte verlost te geraken is bevallen, en meer specifiek het wegnemen van de placenta. Dit kan in bepaalde gevallen vervroegd gebeuren door de zwangerschap af te breken of de bevalling in te leiden afhankelijk van de ernst van de pre-eclampsie en de klachten hiervan. Er bestaat wel medicatie om de symptomen te verminderen zoals antihypertensiva, maar dit is slechts in zekere mate mogelijk. (Verhaag, 2009).

Initieel zal er gestart worden met medicatie per os. Hierna kan eventueel overgaan worden naar een intraveneuze behandeling wanneer de bloeddruk niet onder controle geraakt of bij een mogelijke ziekenhuis opname. Bij symptomen van een ernstige pre-eclampsie met dreigende eclampsie zal er ook met magnesiumsulfaat opgestart worden om een eclamptische aanval (stuipen door gevolg van pre-eclampsie) te voorkomen. Magnesiumsulfaat ontspant de gladde spierweefsels (Henseler, 2009). In een pre-eclamptische situatie wordt eerst een oplaaddosis van maximaal vier gram over vier minuten intraveneus toegediend van MgSO₄ (magnesiumsulfaat). Vervolgens zorgt een onderhoudsdosis voor een verlaagd risico op eclampsie in de dagen na de eerste dosis. Deze bedraagt intraveneus één gram MgSO₄ per uur. Dit wordt gegeven tot 48 uur na bevalling, dat zo snel mogelijk moet gebeuren. Voorzichtigheid met deze medicatie is echter belangrijk. Een overdosis magnesiumsulfaat kan maagdarmstoornissen met zich meebrengen, alsook hypotensie, verwardheid, respiratoire depressie/ademstilstand en hartafwijkingen (Teva, 2016). Calciumgluconaat 1g over vijf minuten intraveneus toegediend is het antidotum. Indien klinisch nodig kan dit éénmaal herhaald worden. (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2011; Calciumgluconaat, z.d.).

1.1.6 Gevolgen

Pre-eclampsie is een ernstige aandoening met een hoog mortaliteitscijfer. In Nederland is dit de belangrijkste maternale mortaliteitsratio met 3,5 sterfte per 100 000 bevallen vrouwen (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2012). De oorzaak hiervan is niet op tijd opsporen van de symptomen in het Nederlandse gezondheidssysteem. Als organen irreversibel aangetast zijn zoals de hersenen, de lever of de nier, bestaat het mogelijk dat de moeder sterft door orgaanfalen. Als de symptomen echter in een vroege fase opgemerkt worden, kan er een keuze worden gemaakt tussen het ter wereld brengen van de foetus (met of zonder overlevingskans) of het hopen dat de symptomen mild blijven om de bevalling uit te stellen en meer kans te geven aan de foetus. Psychologisch is dit een zware beslissing want er moet gekozen worden tussen het leven van de moeder of van de foetus. Dit gebeurt is samenspraak met de gynaecoloog en de patiënte (Verhaag, 2009).

Naast deze fatale afloop heeft deze aandoening ook een hoog morbiditeitscijfer voor de moeder. Behalve het levensbedreigend aspect tijdens de zwangerschap, brengt pre-eclampsie vaak cardiovasculaire complicaties met zich mee op lange termijn. De moeder heeft dan zes tot zeven keer meer kans om een ischemische aanval te hebben (een verminderd doorbloeding van een orgaan) (Thilaganathan & Kalafat, 2019). De reden hiervoor is nog onbekend maar het feit dat veel risicofactoren gemeenschappelijk zijn tussen hart- en vaatziekten en pre-eclampsie zouden hierbij een beginnende verklaring vormen.

Pre-eclampsie zou ook een cardiovasculaire stresstest kunnen zijn, waarbij het optreden van deze ziekte een voorspeller zou zijn voor hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Het is hierbij dus nog onduidelijk of cardiovasculaire ziektes een gevolg zijn op een vroegere pre-eclampsie of als zwangerschapsvergiftiging een aanwijzing zou kunnen zijn op de ontwikkeling van een hart- en vaatziekte in de toekomst zonder dat dit een oorzaak-gevolg vormt (Martillotti, Boulvain, Landau, & Pechère-Bertschi, 2009; Van Drongelen, 2015).

Pre-eclampsie leidt eveneens tot complicaties bij de foetus. Een vaak voorkomend gevolg is IUGR, waarbij de foetus geboren wordt met een lichaamsgewicht dat lager is dan het tiende percentiel (Ross & Smith, 2018). Bij pre-eclampsie daalt de bloeddorstroming naar de placenta waardoor er een verminderde voedingsstoffen- en zuurstoftoevoer is naar de foetus. Dit kan ernstige gevolgen hebben en zelfs tot de dood leiden door een aanhoudend zuurstofgebrek (Haanstra, Meermans, Vekemans, & Vounckx, 2014; Verhaag, 2009). Als gevolg van de IUGR kan er ook oligohydramnion ontstaan, een tekort aan vruchtwater (Oligohydramnion, z.d.). Door ernstige oligohydramnion kan een pulmonaire hypoplasie ontstaan: een gestoorde longontwikkeling (Chin & Sharma, 2017). Vanwege de kleine ruimte in het abdomen en de hoge spanning hebben de longblaasjes weinig mogelijkheid om zich te ontwikkelen. Bovendien kan een navelstrengcompressie voorkomen door een verminderde hoeveelheid aan vruchtwater met als gevolg een hogere kans op foetale nood (Khatum, Ansari, Hamid, Gupta, & Ahmad, 2017).

1.2 Pathofysiologie van pre-eclampsie

De pathofysiologie van pre-eclampsie is een ingewikkeld onderwerp dat nog niet volledig uitgeklaard is. Recent groeide de overtuiging dat pre-eclampsie tot stand komt door een correlatie tussen twee onderling verbonden ontwikkelingen: een abnormale placentatie en een ontstekingsreactie.

1.2.1 Placenta

De placenta is een tijdelijk orgaan welke de moeder met haar foetus verbindt. Het heeft een belangrijke functie omdat het zuurstof en voedingsstoffen overbrengt van de maternale zijde naar de foetus. Daarnaast zorgt de placenta ook voor de absorptie van koolstofdioxide en afvalproducten van de foetale zijde door de moeder. Het is rijk aan bloedvaten en wordt na de geboorte van de baby door het moederlijke lichaam met de hierbij horende vliezen uitgestoten (Shiel, 2018).

1.2.1.1 Fysiologische ontwikkeling

Nadat een eicel bevrucht wordt, geraakt ze rond de zesde postovulatoire dag in de baarmoeder waar ze zich innestelt. Enzymen van de blastula beginnen dan het moederlijk weefsel te lyseren waardoor het snel kan ingroeien. Door deze snelle uitbreiding ontwikkelt zich een weefsel met veel kernen die geen celwanden bevat, de syncytiotrofoblast. De gewone cytotrofoblast, die wel celwanden heeft, blijft tussen de embryoblast en het nieuwgevormd syncytiotrofoblast (van Gelder, 2010). Na achttien dagen ontstaan er kleine ruimtes in het syncytiotrofoblast, lacunae genoemd, die gevuld zijn met maternaal bloed. Tussen de elfde en de dertiende dag dringt de cytotrofoblast door de syncytiotrofoblast heen en creëert hiermee de primaire villi. Door verdere veranderingen en assimilaties worden ook de secundaire en tertiaire villi gevormd. Vanaf dan gaan alle gassen, voedingsstoffen en afvalproducten door deze lagen die de placentale barrière genoemd wordt. Deze worden dan van de maternale bloedvaten, namelijk de spiraalarteriën, naar de foetale bloedvaten overgebracht en omgekeerd, zonder enig bloedtransfer (Lyll, Robson, & Bulmer, 2013). Na vier maanden verdwijnen de tertiaire villi met als gevolg dat de placentale barrière fijner wordt.

De cytotrofoblast cellen migreren en ze verlaten de villi en koloniseren de wanden van de spiraalarteriën. Deze inval veroorzaakt de afbraak van de gladde spierlaag en vervangt een deel van de endotheelcellen die hier aanwezig waren. Hierdoor neemt de veerkracht van de

spiraalarteriën toe zodat er voldoende bloed naar de placenta kan stromen om aan de noden van de foetus te voldoen (fetal membranes and placenta, z.d.). Deze aanpassingen van bestaande bloedvaten wordt ook angiogenese genoemd. (Heeringa, 2010). Deze zijn noodzakelijk om een normale groei en ontwikkeling van de foetus te verzekeren. Bij pre-eclampsie is deze vasculaire transformatie echter niet optimaal verlopen (fetal membranes and placenta, z.d.).

1.2.1.2 Ontwikkeling bij pre-eclampsie

Het ontstaan van pre-eclampsie met de placenta als oorzaak is al een lange tijd een bron van discussie geweest tussen de verschillende experts. Theorieën en onderzoeken hebben al jaren dezelfde etiologie aangetoond namelijk dat bij sommige zwangerschappen er een ondiepe cytotrofoblastcel invasie in het maternaal weefsel ontstaat. Dit betekent dat deze cellen, die de placenta vormen, een verstoorde invasie tot stand brengen in het maternaal weefsel. Hierdoor vindt de vasculaire invasie in de decidua (een deel van de wand van de uterus, het endometrium, dat zich in een baarmoederslijmvlies transformeert tijdens de zwangerschap) slechts oppervlakkig plaats (Hill & M.A, 2019). Om die reden vindt de transformatie van de spiraalarteriën enkel plaats in de buurt van de decidua en worden ze hierdoor breder. De bloedvaten die zich dieper in het lichaam bevinden, namelijk in het spierweefsel, behouden hierbij dezelfde diameter. Bij een normaal verlopende zwangerschap is deze invasie dieper waardoor ook de onderliggende bloedvaten wijder worden. De onveranderde bloedtoevoer, door de beperkte diameter, zorgt ervoor dat de groeiende foetus slechts een beperkte hoeveelheid zuurstof en voedingsstoffen krijgt, beduidend minder dan een foetus met een efficiënte placentatie (Heeringa, 2010).

Recente studies tonen aan dat deze verklaring voor het ontstaan van pre-eclampsie mogelijk niet volledig klopt. De recentste onderzoeken demonstreren dat de eerste stadia van spiraalarteriën-transformatie al kan plaatsvinden voor de cytotrofoblastcel-invasie en deze zou dus afhankelijk zijn van de maternale respons op de zwangerschap. Alhoewel de pathofysiologie van de vervorming van deze arteriën nog maar weinig bekend is, is het gevolg voor beide theorieën dezelfde. Hierdoor zou de moeder secundaire hypertensie en albuminurie ontwikkelen, de symptomen typisch voor pre-eclampsie (van Rijn, Brouwers, Vogelvang, Nikkels, & Franx, 2019). De aanpassingen die bij de spiraalarteriën voorkomen, worden als niet ideaal beschouwd wanneer minstens 10 procent van de bloedvaten niet aan de verwachte veranderingen voldoen, deze alteraties slechts gedeeltelijk gebeuren, volledig afwezig zijn of zelfs in obstructieve vaatletsels veranderen waardoor de diameter verkleind wordt. We kunnen concluderen dat er obstructieve letsels ontstaan zijn als deze patiënten ook nog een foetus hebben met IUGR. In deze situatie ontstaat er atherosclerose waarbij de wand van een arterie minder elastisch wordt en door vetophoping verdikt geraakt. Dit heeft als gevolg dat het bloedvolume dat van de moeder naar de placenta gaat, sterk gereduceerd wordt (Aziz & Yadav, 2016; Burton, Redman, Roberts, & Moffett, 2019).

Door de placentaire stress en de hypoxie hiermee veroorzaakt, ontstaat er een ontstekingsreactie in de maternale circulatie welke bijdraagt aan het pre-eclamptisch ziektebeeld.

1.2.2 Ontstekingsreactie

Een ontsteking is een lichamelijke reactie die deel uitmaakt van het menselijke immuunsysteem waarbij het lichaam zich probeert zich te verdedigen tegen een bepaalde prikkel, inwendig of uitwendig. Een ontsteking behoort tot de aangeboren mechanische immuniteit. De reacties hierop zijn bekend als rubor (roodheid), tumor (zwellings), calor (warmte), dolor (pijn) en functio laesa (functieverlies) (Ontsteking, z.d.). We hebben hier te maken met een doorgaans beschermende reactie die echter in deze situatie schade veroorzaakt.

De stress die een placenta ondergaat, in casussen zoals hierboven beschreven, leidt tot een vrijlating van angiogenese remmende- en ontstekingsfactoren in het maternaal bloed, namelijk sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) en sEng (soluble endoglin) (Verdonk et al., 2011). Beide waarden zijn beduidend hoger in het maternale bloed van een pre-eclamptische patiënte dan bij een gezonde, zwangere vrouw (gemiddeld 15000 pg/ml sFlt-1 bij pre-eclampsie tegenover 5000 pg/ml op 30 weken zwangerschap) (Noori et al., 2010).

De verhoogde waarden van sFlt-1 zouden hypertensie kunnen veroorzaken, wat één van de belangrijkste symptomen van pre-eclampsie verklaart (LaMarca, 2012). Door de vrijlating van sFlt-1 en sEng, alsook de veranderingen in hemodynamiek veroorzaakt door de spiraalarteriën, ontstaat er een endotheliale dysfunctie (Gyssels, 2016). Hierbij raakt het endotheel, de inwendig bekleeding van lymfe- en bloedvaten, beschadigd waardoor het niet meer in staat is om de doorgang te reguleren van stoffen en cellen tussen het bloed en de weefsels (endotheel, z.d.; endothelial dysfunction, z.d.). Hierdoor wordt er, onder andere, schade aangericht aan de nieren met het ontstaan van proteïnurie als gevolg (van Tellingen, 2014).

2 Verschillende screeningsmethodes

Welke zijn de verschillende screeningsmethodes om pre-eclampsie bij een zwangere vrouw op te sporen en hoe betrouwbaar zijn ze?

2.1 Definitie

Screening wordt gedefinieerd als de vermoedelijke identificatie van een aandoening op een schijnbare gezond, asymptomatische bevolking aan de hand van onderzoeken die snel, goedkoop, betrouwbaar en eenvoudig toe te passen zijn. Een screening wordt pas als efficiënt beschouwd door de WHO als het aan bepaalde criteria voldoet. Er moet namelijk een participatie van meer dan 70 procent bij de doelpopulatie zijn. Ook moet de aandoening een kenmerkend voorstadium hebben zonder waarneembare verschijnselen waarbij een vroege behandeling een betere prognose geeft aan de patiënt. Bovendien moet de kosteneffectiviteit overwogen worden afhankelijk van het aantal voorkomende gevallen. Ten slotte moet dit een betrouwbare test zijn met een lage fout-positieve en fout-negatieve percentage (WHO, z.d.; Screening, z.d.).

Als een screening bij een patiënt toegepast wordt, bestaan er twee mogelijke uitkomsten. Deze zijn ofwel afwijkend, ofwel niet waarbij respectievelijk risicofactoren geconstateerd werden of niet. Bij een positief resultaat wordt de patiënt doorverwezen voor verder onderzoek om een diagnostische test uit te voeren en hiermee met meer zekerheid te bevestigen dat de patiënt de aandoening draagt (bevolkingsonderzoek.be, z.d.).

2.2 Verschillende screeningsmethodes

2.2.1 Bloeddruk

De druk op de bloedvaten neemt toe als er bloed uit het hart stroomt, specifiek uit de linkerventrikel. De kracht van het bloed dat uit het hart wordt gestuwd alsook de hoeveelheid bloed dat gepompt wordt kan beschreven worden als bloeddruk. Hierbij worden twee waarden genoteerd: de systole en de diastole. Enerzijds wordt het eerste gemeten op het ogenblik dat het ventrikel samentrekt, dus wanneer de druk het hoogst is. Anderzijds is de diastole de druk van het bloed op het bloedvat wanneer het hart zich ontspant (bloeddruk, 2018). Die drukken kunnen gemeten worden met behulp van de eerste en vijfde Korotkoff-tonen. Dat zijn de klanken die te horen zijn met een stethoscoop en een opgepompt manchet op de juiste druk (korotkoff-toon, z.d.).

2.2.1.1 Bloeddruk bij pre-eclampsie

Zoals we in vorig hoofdstuk gezien hebben, is hypertensie het belangrijkste alarmsignaal in het opsporen van pre-eclampsie bij een zwangere vrouw. In dit deel gaan we dieper in op het belang van een efficiënt en correcte manier gemeten bloeddruk

2.2.1.2 Bloeddrukmeting

Een accurate bloeddrukmeting is essentieel om hypertensie te diagnosticeren. We houden hier rekening met de aanbevelingen die in België worden toegepast van de European Society of Cardiology (ESC) gepubliceerd in 2018 door Williams et al. Er bestaan daarnaast andere aanbevelingen gepubliceerd door, onder andere, de American Heart Association (AHA) die in andere landen zoals de Verenigde Staten van Amerika gebruikt worden. De aanbevelingen van beide verenigingen vertonen verschillen zoals het aantal bloeddrukmetingen aan beide armen. Dit bedraagt één bij de ESC per consult en twee bij de AHA (Muntner et al., 2019).

Een nauwkeurige meting begint met het gebruik van een juist manchet die overeenkomt met de breedste diameter van de arm volgens een vooraf opgestelde tabel. Een verkeerde cuffmaat zou namelijk een foute meting kunnen veroorzaken. Zo zijn te kleine manchetten verantwoordelijk voor een hogere meting van de bloeddruk en omgekeerd (Muntner et al., 2019). Tevens is de houding van de patiënt tijdens de meting van groot belang. De aanbeveling is om de bloeddruk al zittend te nemen omdat de patiënt dan beter ontspannen is, maar ook omdat dan de hoogte van de meting overeenkomt met de hoogte van het hart. Verder zouden twee metingen tegelijkertijd aan de beide bovenarmen moeten gebeuren waarbij de hoogste waarde weerhouden moet worden. Ook speelt de keuze van de bloeddrukmeter, de sphygmomanometer, een belang.

Een manuele bloeddrukmeter geeft een accurate weergave van de Korotkoff-tonen (Rosholm, Arnspang, Matzen, & Jacobsen, 2012). Er bestaat hierbij een niet verwaarloosbare kans op een menselijke fout zodat er moet op gelet worden om de bloeddrukmeting juist uit te voeren. Een automatische bloeddrukmeter, ook een oscillometrische sphygmomanometer genoemd, maakt tevens gebruik van de Korotkoff-tonen. Dit is een automatisch systeem waardoor menselijke fouten geëlimineerd worden. Wel is gebleken dat een automatisch systeem minder nauwkeurige waarden geeft dan een manuele bloeddrukmeter. De waarden kunnen hiermee vals-lager geschat worden en hierdoor de patiënten als normotensieve patiënten gezien worden terwijl er wel degelijk een gevaar kan bestaan (Landgraf, Stanley, & Kloner, 2010; Williams et al., 2018). Daardoor wordt het eerste toestel, de manuele bloeddrukmeter, aanbevolen om bloeddrukmetingen uit te voeren. Naast het materiaal en uitvoering, moet er rekening gehouden worden met andere elementen die de meting zouden kunnen beïnvloeden: de biologische variatie van een mens.

Een patiënte die in het laatste halfuur voor haar bloeddrukmeting gerookt of koffiegedronken heeft zal een afwijkend resultaat hebben. Beiden zorgen voor een tijdelijke vals-positieve hypertensie (Virdis et al., 2010; Guessous, Eap, & Bochud, 2014). Tevens kan stress, pijn, beweging, lawaai, koude omgeving of praten een metingfout veroorzaken. Een andere belangrijke oorzaak van vals-positieve hypertensie is de zogenoemde witte-jassen hypertensie. Dit wordt gedefinieerd door een aanhoudende verhoogde bloeddruk in de aanwezigheid van een zorgverlener bij patiënten die normotensieve metingen vertonen bij een ambulante 24-uurs bloeddrukmeting (Martin & McGrath, 2013). Om zoveel mogelijke biologische variaties te vermijden bij bloeddrukmetingen bestaan er verschillende methodes. Twee van deze technieken zijn namelijk ABPM, ambulatory blood pressure monitoring, en HBPM, home blood pressure monitoring.

ABPM geeft het gemiddelde van meerdere bloeddrukmetingen over een specifieke periode, meestal 24 uur. Het toestel is meestal geprogrammeerd om elke kwartier of halfuur een meting uit te voeren. Hierbij verkrijgen we een betrouwbare meting welke representatief is met de dagelijkse bloeddruk van de patiënt. HBPM is het gemiddeld van bloeddrukmetingen uitgevoerd thuis door de patiënt zelf. Deze metingen gebeuren best gedurende minstens drie dagen voor elke consultatie, twee sessies per dag, in een zittende positie, met een automatische bloeddrukmeter. Twee metingen worden genomen tijdens elke sessie met twee minuten interval (Williams et al., 2018) Hierbij hoeft de patiënt geen geld uit te geven wegens de uitleendienst van de mutualiteiten of van bepaalde apotheken.

Met beide technieken werd geconstateerd dat de bloeddruk gemiddeld 5 mmHg lager was bij de systolische bloeddruk alsook bij de diastolische bloeddruk dan bij een meting tijdens een consultatie. Beiden hebben hun respectievelijke voordelen. Zo is HBPM veel goedkoper doordat het thuis kan gebeuren en slechts weinig tijd in beslag neemt voor de patiënt. ABPM, daarentegen, geeft waarden die representatief zijn voor het dagelijkse leven inclusief nachtelijke bloeddrukmetingen wat zorgt voor veel waarden (Williams et al., 2018).

2.2.1.3 Bloeddruk als screeningsmethode

Pre-eclampsie wordt gedefinieerd door een hypertensie boven de 140/90 mmHg. Hierdoor is een regelmatige controle van de bloeddruk een efficiënte screeningsmethode om pre-eclampsie op te sporen (Fox, Kitt, Leeson, Aye, & Lewandowski, 2019).

2.2.2 Proteïnurie

Een gezond persoon heeft gemiddeld 80mg eiwit per dag in zijn urine, uiterlijk 150mg. Bij een hoeveelheid hoger dan 300 mg/dag spreken we over proteïnurie, wat dus beschreven kan worden als een verhoogde hoeveelheid eiwit in de urine. Dat kan een aanwijzing zijn voor renale pathologieën zoals pyelonefritis of pre-eclampsie bij zwangere vrouwen (Moro, 2010).

2.2.2.1 Proteïnurie bij pre-eclampsie

Zoals hierboven vermeld, wordt pre-eclampsie gekenmerkt door hypertensie en proteïnurie. Dat laatste wordt veroorzaakt door reversibele schade aan de nieren. Hierdoor wordt er vaak ook oligurie (verlaagde urineproductie) opgemerkt (Verbeek & Franx, 2015).

2.2.2.2 Proteïnurie bepaling

Proteïnurie wordt bepaald door een urineonderzoek. De bepaling hiervan kan op meerdere manieren gebeuren. Een belangrijk verschil tussen de verschillende technieken is de frequentie van de staalafname, eenmalige staalafname of een 24-uurscollectie. Deze laatste techniek is de referentiemethode. Dit wordt verklaard omdat er belangrijke variaties zijn in de eiwuitscheiding tussen twee opeenvolgende urines. Stress, kortdurende hyperglycemie, koorts, eiwitname en veel andere factoren spelen hierbij een rol. Het doel van een 24-uurscollectie is om deze variaties te neutraliseren en een representatief beeld te vormen van de werkelijke hoeveelheid proteïnurie uitgescheiden over een vooropgestelde periode, hier dus 24 uur (Chotayaporn, Kasitanon, Sukitawut, & Louthrenoo, 2013). Deze techniek kan gemakkelijk uitgevoerd worden. Op de eerste dag moet er een tijdstip gekozen worden waarop de blaas volledig wordt geledigd en waarbij de urine niet weerhouden wordt. Alle urine hierop volgend moet gecollecteerd worden in een container die op voorhand gegeven werd aan de patiënt. De volgende dag wordt er op hetzelfde uur als het start uur nog eens geplast in de container (24-uursurine verzamelen, 2018). Deze techniek, die vaak gebruikt wordt, heeft ook enkele nadelen. Zo is de accuraatheid van de urinecollectie sterk afhankelijk van de patiënt. Fouten kunnen gebeuren tijdens de collectie zoals vergetelheid, niet nauwkeurig te werk gaan, fouten in het afklokken van het tijdsinterval of de blaas niet volledig kunnen leegmaken (Resimont et al., 2018).

Bij een eenmalige staalafname bestaan er ook verschillende technieken. Er kan een willekeurig staal gebruikt worden waarbij het tijdstip geen rol speelt, of een staal van de eerste urine in de ochtend. Dit laatste wordt verkozen doordat de waarden beter overeenkomen als de waarden van een 24-uurscollectie (ASN Kidney News, 2019). Nu de manier om een urine collectie uit te voeren besproken werd, is het ook van belang om te spreken over de manier waarop proteïnurie

getest kan worden. Er bestaan hierbij twee verschillende methodes, een labotest of een screening met een urinestick. Een labotest is heel betrouwbaar en geeft een accuraat kwantitatief uitslag. Een urinestick is sneller en goedkoper maar geeft slechts een kwalitatief resultaat (Resimont et al., 2018).

Verder bestaan er ook verschillen in de manier waarop de urine verzameld kan worden. De eerste techniek is simpelweg plassen in een potje. Die techniek wordt echter niet aanbevolen omdat bacteriën die mogelijks op de vulva of op de binnenkant van het steriel potje aanwezig zijn een vertekend beeld kunnen geven. Een andere techniek is de midstream urineopvang. Hierbij moet de patiënte eerst een grondig genitaal toilet uitvoeren met water en zeep. Daarna moet ze eerst een klein deel in het toilet urineren alvorens ze met een steriel potje de rest van de urine opvangt (collectie van midstream urine, z.d.). De urine wordt dan zo snel mogelijk gecontroleerd, liefst binnen de twee uur. Door het middelste deel van de urine te verzamelen voorkomt we dat bacteriën en cellen die nog aanwezig waren op de huid van de patiënte in het urinepotje belanden (Midstream urine opvangen, 2018). Een laatste methode is een urinecollectie door het sonderen. Hierbij wordt een sonde op aseptische wijze ingebracht in de urethra om urine te verzamelen rechtstreeks in de blaas. Hierbij is de urine vrij van alle mogelijke kiemen die toch in een midstreamcollectie terechtkomen. Wetenschappelijk gezien krijgen we met deze urine de meest betrouwbare waarden (specimen collection 2, 2017).

2.2.2.3 Proteïnurie als screeningsmethode

Pre-eclampsie wordt gedefinieerd door hypertensie maar ook door proteïnurie. Hierdoor kan een regelmatige opsporing van eiwit in de urine een efficiënte screeningsmethode zijn. Alhoewel dat vaak wordt toegepast, zijn er heel weinig onderzoeken beschikbaar waarbij de sensitiviteit en specificiteit beschreven wordt. Bij een proteïnurie hoger dan 300 mg/24u zou een bloeddrukcontrole moeten gebeuren om de diagnose van pre-eclampsie vast te stellen (Henderson et al., 2017).

2.2.3 Doppleronderzoek

Een Doppler is een niet-invasief onderzoek dat op basis van ultrasone geluidsgolven de bloedflow in de bloedvaten kan opsporen. Het is een eenvoudige analyse die volkomen pijnloos is voor de patiënte. Een kleine sonde wordt geplaatst op de buik van de patiënte waarbij geluidsgolven door de huid heen worden gestuurd. Door de weerkaatsing van de golven te bestuderen, kan men een duidelijk beeld schetsen van de stroomsnelheid en stroomrichting van het bloed. Hierdoor krijgt men een duidelijk beeld van de toestand van de bloedvaten. Die techniek wordt vaak gebruikt om vernauwingen of een trombose op te sporen, en dit meestal in de onderbenen (Doppleronderzoek van de bloedvaten, 2019).

2.2.3.1 Doppleronderzoek bij pre-eclampsie

Pre-eclampsie is het gevolg van een onvolledige trofoblastinvasie die tot een beperkte remodelering leidt van de spiraalarteriën tijdens de eerste en vroeg tweede trimester. Hierdoor wordt de bloedtoevoer naar de placenta gereduceerd. Een Doppler kan de trofoblastontwikkeling bepalen door de hoeveelheid bloedtoevoer te meten. Het is daardoor een handige methode bij het bepalen van pre-eclampsie (Okwundire, Atalabi, & Ezenwugo, 2019). Deze veranderingen kunnen opgemerkt worden voordat hypertensie op te merken is (Kalafat, Lzoretti, Khalil, Da Silva Costa, & Thilaganathan, 2018).

2.2.3.2 Werking van Doppleronderzoek

We behandelen hier het Doppleronderzoek specifiek gericht op pre-eclampsie. Een Doppler kan abdominaal of transvaginaal gebeuren. Een sagittaal beeld van de cervix (baarmoederhals) en ostium internum (overgang van cervix naar baarmoeder) kan dan eenvoudig verkregen worden. Een sagittaal vlak is een anatomisch vlak dat het lichaam verdeelt in een linker- en rechterdeel, van voor naar achter (anatomische begrippen, z.d.). Alhoewel de handelingen bij een abdominale Doppler gelijkaardig zijn tijdens de volledige zwangerschap, kan de ostium internum moeilijker in beeld gebracht worden door de groei van de foetus (Pedroso, Palmer, Hodges, da Silva Costa, & Rolnik, 2018).

Bij het screenen worden de arteriën uterina onderzocht waarbij de kleurenDoppler gebruikt wordt. Dit is een techniek waarbij de stromen naar de sonde toe, met een positieve snelheid, bijvoorbeeld in het rood gekleurd zijn en de weggaande stromen, met een negatieve snelheid, in een andere kleur weergegeven worden, zoals het blauw. Pas als de onderzoeker het bloedvat goed gevonden heeft kan hij overgaan tot het registreren van de bloedsnelheden (Tremolieres, 2014). Bij deze test krijgt hij dan een bloedstroomsnelheidsprofiel te zien (Urgert, 2018).

Om een adequaat profiel te krijgen moet de hoek van de sonde met het lichaam minder dan 30 graden bedragen (t.o.v. de loodrechte) en het bloedstroomsnelheidsprofiel minstens drie identieke cyclussen bevatten. Het spectrum, zodoende verkregen, vormt een asymmetrische driehoek met een witte top en een zwarte basis. Tevens moet de snelheid van de flux van de arteria uterina groter of gelijk aan 60 cm/s zijn (Tremolieres, 2014).

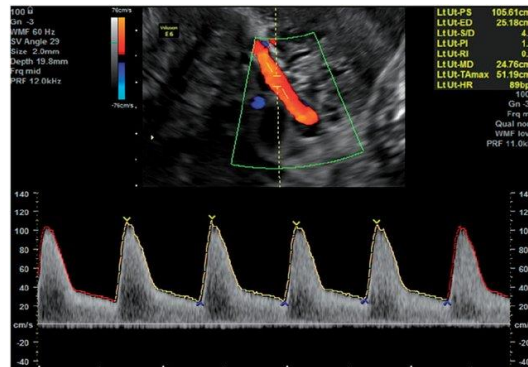


Fig.1: Een fysiologische arteria uterina abdominale Doppler (Peixoto et al., 2015)

Eenmaal een bruikbaar spectrum verkregen kan dit bestudeerd worden. De eerste twee essentiële parameters zijn de systole S (cm/s) die overeenkomt met de maximale snelheid en de diastole D (cm/s) die overeenkomt met de minimale snelheid.

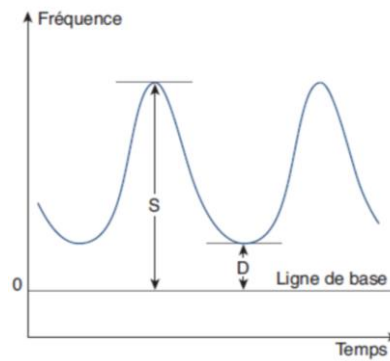


Fig.2: Model met parameters van een Doppler (Tremolieres, 2014)

Door deze twee parameters kunnen we de volgende waarde berekenen:

PI = pulsatility index: $\frac{S-D}{\bar{v}}$ waarbij \bar{v} de gemiddelde snelheid is van de curve

Een stijging van deze waarde wijst op een stijging van de vatenweerstand.

Om meetfouten te vermijden wordt aangewezen het gemiddelde te gebruiken van de PI's van beide arteria uterina.

Tot een paar jaar geleden werd ook geloofd dat de resistance index ($RI = \frac{S-D}{S}$) gebruikt kon worden om pre-eclampsie te voorspellen. Echter, door het gebrek aan de snelheidsfactor toonde deze index slechts de bloedvatweerstand en niet de hoeveelheid bloeddorstroming.

Een andere parameter die ook van belang is bij het bestuderen van het bloedstroomsnelheidsprofiel is de aan-of afwezigheid van een notch. Dit is een spontane snelheidsdaling van de bloedstroom, te herkennen door een inkeping in het bloedstroomsnelheidsprofiel (Tremolieres, 2014). Zie Fig.3.

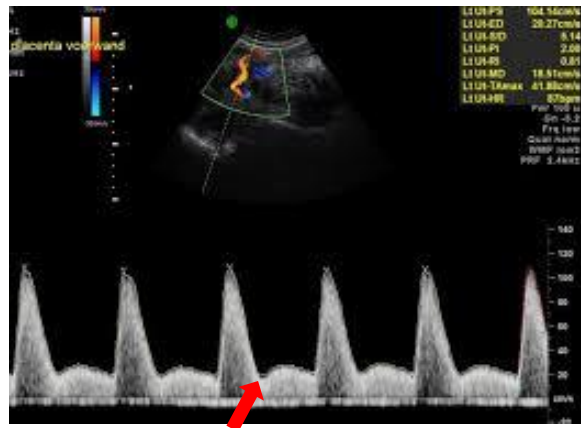


Fig. 3: Pre-eclampsische abdominale Doppler met verlaagd S/D-ratio en aanwezigheid van notch, aangetoond met een rode pijl (Urgert, 2013)

Transvaginale metingen gebeuren op een gelijkaardige manier met de sonde in de voorste vaginale fornix. Die techniek geeft echter hogere PI-waarden waardoor de abdominale Doppler de voorkeur krijgt, als deze mogelijk is (Pedroso et al., 2018).

2.2.3.3 Doppleronderzoek als screeningsmethode

Een notch is meestal fysiologisch tot 22 zwangerschapsweken waardoor de bepaling hiervan niet van belang is in een Doppler tijdens het eerste trimester. De aanwezigheid van een notch na 22 weken duidt veelal op een onvoldoende aanpassingen van de spiraalarteriën (Tremolieres 2014; Urgert, 2013). Als een bloedstroomsnelheidsprofiel als pathologisch herkend wordt, betekent dit niet dat de patiënt zeker pre-eclampsie zal hebben maar wel dat ze een hoger risico heeft om deze ziekte te ontwikkelen (Williams et al., 2018). Het risico is nog hoger als de notch bilateraal aanwezig is, wat betekent dat het voorkomt in beide arterie uterina.

Onderzoeken hebben aangetoond dat een screening met behulp van een Doppleronderzoek in het tweede trimester met een PI boven het 95^{ste} percentiel (1.63), slechts 41 procent van de toekomstige pre-eclampsische patiënten kon aantonen. Deze screening was echter efficiënt genoeg om 93 procent van de early onset pre-eclampsische casussen op te sporen waarbij een bevalling noodzakelijk was voor de 32^{ste} zwangerschapsweek. Hieruit blijkt dus dat een Doppleronderzoek een betrouwbare screeningsmethode is bij het opsporen van vroegtijdige pre-eclampsie (Pedroso et al., 2018). Enkel het 95^{ste} percentiel gebruiken als enige grens (2,35 van elf tot veertien weken en 1,60 van achttien tot vierentwintig weken) lijkt niet volkomen juist. Veel verschillende maternale risicofactoren spelen een rol in pre-eclampsie waardoor PI-waarden kunnen variëren (Poon & Nicolaides, 2014). Een andere studie die de grens van het 90^{ste} percentiel gebruikte, had een sensitiviteit van slechtst 47 procent. Dat betekent dat het slechts in staat was om 47 procent van de early onset pre-eclampsie op te sporen. De specificiteit was daarentegen 93 procent (aantal niet-afwijkende resultaten bij gezonde deelnemers) (uitslagen en testeigenschappen, 2018).

Hieruit volgt dat, alhoewel de PI significant hoger is bij patiënten die pre-eclampsie in de loop van hun zwangerschap zullen ontwikkelen, de nauwkeurigheid van deze test niet optimaal is als enige screeningsmethode (Pedroso et al., 2018).

2.2.4 PAPP-A

Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) is een glycoproteïne dat noodzakelijk is bij een normale foetale ontwikkeling. In moederlijk bloed stijgt deze proteïne gedurende de volledige zwangerschap beïnvloed door de groei van de syncytiotrofoblast (Oxvig, 2015).

PAPP-A is na zes weken amenorroe detecteerbaar en de bloedwaarden verdubbelen elke drie tot vier dagen tijdens het eerste trimester. De hoeveelheid hiervan kan maximum 100 IU/L bedragen op het einde van de zwangerschap waarna de concentratie snel weer afneemt (Amghar, 2017). De snelle stijging van PAPP-A maakt de interpretatie van de waarden sterk afhankelijk van de zwangerschapsweek van de patiënte (Kirkegaard, Ulbjerg, & Oxvig, 2010). Om de hoeveelheid PAPP-A aan te duiden gebruiken we de eenheid MoM (multiple of the median: $MoM (Patient) = \frac{Result (Patient)}{Median (PatientPopulation)}$).

De rol van dit proteïne in de zwangerschap was lang onduidelijk. Sinds 2010 beschikken we echter over meer kennis hierover. PAPP-A scheidt Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs) af om actieve Insulin-like Growth Factor (IGF) vrij te geven (Oxvig, 2015; Swart, 2016). IGF bindt zich aan cellen of dringt deze binnen. Als dat een mutatie veroorzaakt, zijn deze cellen in staat om de opname en gebruik van vetten, suikers en aminozuren te bevorderen. Hierdoor wordt de celgroei, celdeling en de aanmaak van energie gestimuleerd en leidt het tot een normale groei van de foetus (Te kort aan groeihormoon en de gevolgen daarvan, z.d.).

De correlatie tussen PAPP-A en trisomie 21 is al lang bewezen. Als een foetus trisomie 21 heeft, zijn de bloedwaarden van PAPP-A in het moederlijk bloed verlaagd tot 0,3 - 0,74 MoM. De hoeveelheid PAPP-A laat toe 40 procent van de foetussen met trisomie 21 te ontdekken. Gecombineerd met andere factoren zoals β -HCG en de nekplooiemeting (echografisch onderzoek van de dikte van de foetale nekplooi) (Nekplooiemeting, 2019), stijgt de sensitiviteit naar 87 procent (Favre, Weingertner, & Nisand, 2010).

2.2.4.1 PAPP-A bij pre-eclampsie

Zoals hierboven aangeduid is PAPP-A een efficiënte manier om chromosomale afwijkingen op te sporen. Er is echter ook meer en meer duidelijkheid dat verlaagde PAPP-A waarden

geassocieerd kunnen worden met afwijkende zwangerschapsuitkomsten bij foetussen met een normaal karyotype (Kirkegaard, et al. 2010). Dit is te verklaren doordat PAPP-A geproduceerd wordt door de placenta en één van de aanwijzingen van pre-eclampsie is net een verminderde trofoblast invasie. Bijgevolg zouden lage PAPP-A waarden pre-eclampsie kunnen voorspellen.

2.2.4.2 PAPP-A bepaling

Er bestaan verschillende methodes om de hoeveelheid PAPP-A te bepalen. Een vroegere methode bestaat uit een radio-immuno-onderzoek (RIA) waarbij er radioactieve moleculen worden gebruikt om een specifieke stof op te sporen, hier PAPP-A. Vandaag kan dat ook op een automatische wijze zonder gebruik te maken van deze radioactieve moleculen (Amghar, 2017). Hierbij wordt de PAPP-A fluorescent gekleurd waardoor nauwkeurige waarden bepaald kunnen worden van 0.004 tot 90 IU/L. Die test kan toegepast worden om trisomie 13, 18 en 21 op te sporen alsook pre-eclampsie in het eerste trimester (B.R.A.H.M.S PAPP-A kryptor, z.d.).

2.2.4.3 PAPP-A als screeningsmethode

Volgens een studie van Luewan, Teja-intr, Sirichotiyakul en Tongsong (2018), hebben zwangere vrouwen met een PAPP-A lager dan het tiende percentiel (een MoM inferieur aan 0,1) in het eerste trimester, meer kans om pre-eclampsie te ontwikkelen. Een lager PAPP-A waarde is aantoonbaar vanaf de tiende zwangerschapsweek. Uit hun cijfers bleek dat deze groep 8,4 procent kans had om de ziekte te hebben tegenover 2,6 procent bij patiënten met een normale PAPP-A gehalte. Die test heeft hier een sensitiviteit van 26,1 procent en een specificiteit van 90,8 procent. Ook andere pathologie zoals laag geboortegewicht, premature bevalling, intra-uteriene groeirestrictie en doodgeboorte komen bij deze groep ook frequenter voor zonder dat er waarden gespecificeerd werden (Luewan et al., 2018). Deze resultaten werden benadrukt door veel andere studies die PAPP-A als een veelbelovend screeningsmethode inschatten (Antsaklis, Fasoulakis, Diakosavvas, & Kontomanolis, 2019).

Slechts weinig betrouwbare studies over de opsporing van PAPP-A in het tweede trimester zijn beschikbaar in de literatuur. De meeste studies spreken elkaar tegen. Zadeh, Naghshvar, Peyvandi, Gheshlaghi en Ehetshami (2012) beweren dat de PAPP-A significant lager is in deze periode bij patiënten die pre-eclampsie zullen ontwikkelen maar daarentegen verklaren A. Wright, Guerra, Pellegrino, D. Wright en Nicolaidis (2016) dat de waarden van PAPP-A gelijkaardig zijn bij pathologische en fysiologische gevallen, wat pre-eclampsie betreft.

Meer dan 30 jaar beweerde men dat een daling van de PAPP-A waarden in het derde trimester geassocieerd kon worden met pre-eclampsie. De laatste jaren is het echter duidelijk geworden

dat de oorzaak van deze verlaagde waarden beter geassocieerd wordt met proteïnurie. Alhoewel proteïnurie een symptoom is van pre-eclampsie, wijst dat niet noodzakelijk op pre-eclampsie. Hierdoor tonen de huidige onderzoeken aan dat het opsporen van een verlaagde PAPP-A in het derde trimester geen correcte screeningsmethode is voor pre-eclampsie.

2.2.4.4 Gebruik van PAPP-A in België

Zoals we hierboven gezien hebben, heeft de test in het eerste trimester een specificiteit van 90,4 procent die aanvaardbaar is bij een screeningsmethode. Daarentegen is de sensitiviteit laag met slechts 26,1 procent. Dat betekent dat bijna 75 procent van de patiënten die pre-eclampsie zullen ontwikkelen, niet opgespoord zullen worden door deze test.

Tot juli 2017 werd PAPP-A op een regelmatige basis onderzocht in België als onderdeel van de combinatie-test met namelijk de maternelle leeftijd, een hormonen onderzoek (PAPP-A en β -HCG) en echografische kenmerken van de foetus (nekplooi, neusbot en Tricuspidklep). Die bloedafname en bijkomende onderzoeken gebeurden rond de elfde week. Sinds juli 2017 is de combinatie in België echter vervangen door de nieuw en terugbetaalde NIP test die een hogere sensitiviteit (85 procent vs 99 procent) en specificiteit (95 procent vs 99 procent) heeft naar trisomie 21 (NIPT om Downsyndroom op te sporen, 2015; prenatale screening, 2016).

2.2.5 sFlt-1 en PlGF

Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 of sFlt-1 is een glycoproteïne met een anti-angiogenese factor. Dat betekent dat het de groei van bloed- en lymfevaten belemmert (Verbeugt, Chantraine, De Marchin, Minon, & Nisolle, 2017). sFlt-1 wordt geproduceerd door monocyten, een subtype witte bloedcellen, en endotheelcellen, de cellen die de binnenkant van het hart, bloed- en lymfevaten bedekken. sFlt-1 wordt ook vrijgegeven in de maternelle bloedsomloop tijdens de zwangerschap door de trofoblast. De concentratie van sFlt-1 varieert van 500pg/ml in het eerste trimester tot 5000 pg/ml in het derde trimester (Amghar, 2017). De snelle daling van deze glycoproteïne na de geboorte van de baby en placenta hebben aangetoond dat de moederkoek de grootste bron is bij sFlt-1 aanmaak. Buiten de zwangerschap zijn de concentraties van deze stof lager dan 100pg/ml. Dat is een glycoproteïne dat tot nu toe enkel teruggevonden is in het menselijk lichaam en niet bij dieren. Dat zou voor tal van wetenschappers de reden kunnen zijn waarom pre-eclampsie een pathologie specifiek is aan de menselijke trofoblast (Lecarpentier et al., 2015).

De Placental Growth Factor (PlGF) is ook een glycoproteïne maar is daarentegen een pro-angiogenese factor. Deze stof is een groeifactor van de familie van de Vascular Endothelial

Growth factor (VEGF). PlGF speelt een belangrijke rol bij de vasculaire ontwikkeling van de placenta (Verbeurgt et al., 2017). Het wordt aangemaakt door meerdere organen zoals het hart of de longen maar grotendeels door de placenta. Tijdens de zwangerschap stijgen de waarden met ongeveer 20 pg/ml in het eerste trimester om tot ongeveer 500pg/ml te komen rond de 32^{ste} zwangerschapsweek (Lecarpentier et al., 2015). Na de 32^{ste} week neemt de concentratie opnieuw af. Die daling wordt veroorzaakt door de toename aan sFlt-1 in maternel bloed dat PlGF neutraliseert. Als de trofoblast invasie fysiologisch verloopt, bestaat er een evenwicht tussen de productie van PlGF en sFlt-1. (Tasta, 2019).

2.2.5.1 sFlt-1 en PlGF bij pre-eclampsie

Men onderzoekt al geruime tijd de oorzaken van pre-eclampsie. Hiervoor hebben onderzoekers jarenlang verschillende stoffen toegediend aan zwangere ratten om te evalueren of ze de ziekte zouden ontwikkelen. Er was een lange tijd geen belovend resultaat totdat sFlt-1 getest werd (Palmer, Tong, & Kaitu'u-Lino, 2017).

Zoals hierboven beschreven, rust de pathofysiologie van pre-eclampsie op een abnormale trofoblast invasie en een afwijkende vervorming van de spiraalarteriën. Hierdoor ontstaat er een placentaire hypoperfusie met als gevolg hypoxie en trofoblast stress. Die verstoorde trofoblastgroei veroorzaakt een placentaire loslating van anti-angiogenese factoren zoals sFlt-1. Naast het belemmeren van vaatengroei is die stof ook een receptor voor pro-angiogenese stoffen zoals PlGF. Zijn werking wordt hierdoor verstoord en er ontstaat een gebrek aan evenwicht tussen deze twee stoffen. Hieruit volgt een stijging van de sFlt-1 bloedwaarden en een daling van PlGF. Door dat onevenwicht stijgt de ratio sFlt-1/PlGF dat kan vastgesteld worden vanaf de tweede trimester van de zwangerschap (Verbeurgt et al., 2017). Een veelbelovend hypothese rond de ontwikkeling van pre-eclampsie is dat door een maternele endotheliale disfunctie de sFlt-1 waarden verhoogd zijn in het maternel bloed alvorens de symptomen van pre-eclampsie uitbreken. Deze anti-angiogenese factoren zouden dus de oorzaak kunnen zijn van de symptomen (Adamson, 2014).

2.2.5.2 sFlt-1 en PlGF bepaling

Om de sFlt-1/PlGF ratio te bekomen moet de concentratie van elke stof apart bepaald worden. Voor het opsporen van die twee glycoproteïnes moet er een serumstaal zijn dat het best binnen de vier uur onderzocht wordt. De test is op een gelijkaardig manier als bij PAPP-A. De waarden worden bepaald door middel van fluorescentie. Hierbij kunnen er waarden gemeten worden van 22 tot 90 000pg/ml voor sFlt-1 en 3,6 tot 7000 pg/ml voor PlGF (B.R.A.H.M.S sFlt-1 kryptor, z.d.; B.R.A.H.M.S PlGF kryptor, z.d.).

2.2.5.3 PIGF en de sFlt-1 / PIGF ratio als screeningsmethode

Zoals hierboven beschreven stijgt de concentratie van PIGF gedurende de zwangerschap en daalt na 32 weken. Deze concentratie is verlaagd bij pre-eclampsische patiënten. PIGF wordt vaak gebruikt bij het opsporen van pre-eclampsie in het eerste trimester. De waarde varieert zo snel tijdens de zwangerschap dat de grenswaarde voor de screening sterk afhankelijk is van de zwangerschapsweek. Dit geeft een sensitiviteit van 60 procent bij een specificiteit van 95 procent bij vroege pre-eclampsie. Bij late pre-eclampsie zijn de uitkomsten lager met slechts een sensitiviteit van 34,5 procent bij een specificiteit van 95 procent.

De ratio sFlt-1/PIGF werd vergeleken tussen pre-eclampsische en fysiologische zwangerschappen. Hieruit zijn twee waarden gekomen: 85 voor 34 weken zwangerschap en 110 vanaf 34 weken. Een ratio dat hoger zou liggen dan beide waarden zou de mogelijkheid om pre-eclampsie te ontwikkelen sterk verhogen, maar er werden geen cijfers toegevoegd om dit te bewijzen (Verbeurgt et al., 2017).

Dat ratio is sterk afhankelijk van het aantal zwangerschapsweken en moet dan ook in combinatie hiermee bekeken worden. Onafhankelijk van de zwangerschapsweek sluit een ratio lager dan 38 pre-eclampsie uit in de nabije toekomst (in de komende week). Veel onderzoekers zijn het hier eens over een sensitiviteit van 95,8 en een specificiteit van 96,2 procent (Tarasevičienė, Grybauskienė, Mačiulevičienė, 2016).

Indien tussen de 20^{ste} en de 34^{ste} zwangerschapsweek, de ratio tussen de 38 en 85 ligt, is de kans verhoogd om pre-eclampsie te ontwikkelen in de komende vier weken. Een ratio hoger dan 85 geeft een grote kans om early onset pre-eclampsie of een andere vorm van placentaire insufficiëntie in de nabije toekomst te ontwikkelen (Verbeurgt et al., 2017; Stepan et al., 2015). Deze vrouwen horen bij de patiënten met een verhoogd risico en zouden meer controles nodig hebben om hun toestand op te volgen. Hierbij kunnen regelmatige bloeddrukmetingen en urine onderzoeken een goede hulp zijn. De sensitiviteit bedraagt hier 88 en de specificiteit 99,5 procent (Verlohren et al., 2014). Bovendien zou een waarde hoger dan 655 in die periode een belangrijke voorspeller zijn van een pre-eclampsie waarbij de foetus geboren moet worden in de komende 48 uur. Vanaf 34 weken is dit anders (Tasta, 2019).

Na de 34^{ste} week wordt het late onset pre-eclampsie genoemd en hierbij liggen de grenzen anders. Er is dan een ratio gelijk of hoger dan 110 nodig om een verhoogde kans te hebben om pre-eclampsie te ontwikkelen (Verbeurgt et al., 2017). De sensitiviteit is hierbij 58,2 procent terwijl de specificiteit 95,5 procent bedraagt (Verlohren et al., 2014). De cijfers tonen ook dat een sFlt-1/PIGF ratio hoger dan 201 bij een late onset pre-eclampsie een groot gevaar kan betekenen voor de foetus en dat deze binnen de 48u geboren moet worden (Stepan et al., 2015).

Ook kan de evolutie van de sFlt-1/PIGF ratio een belangrijk bron van informatie zijn. Afhankelijk van de snelheid waarmee dit ratio toeneemt, kan bepaald worden of de patiënt een matig of

hoog risico heeft om complicaties te ontwikkelen. Bij een ratio dat stabiel blijft bij meerdere testen kan ervan uitgegaan worden dat de ziekte niet snel zal evolueren. In dat geval is het aangewezen om tweewekelijks deze test te herhalen (Stepan et al., 2015).

2.2.6 SEng

Soluble endogline (sEng) behoort tot de grote endoglin familie waarvan de leden op veel plaatsen te vinden zijn in het menselijk lichaam waaronder de placenta. Het belang van endoglin kan gemakkelijk aangetoond worden door zijn rol in het Rendu-Osler-Weber syndroom. Een mutatie in het endoglin veroorzaakt een tekort aan capillairen tussen de venen en arteriën. Hierdoor ontstaat er een malformatie van het arterioveneus systeem met als gevolg een verhoogde kans op bloeding door de dunne bloedvatwand. Dit komt één- tot tweemaal voor op 10 000 mensen. Ook speelt het een cruciale rol in de vorming van nieuwe bloedvaten (Oujo, Perez-Barriocanal, Bernabeu, & Lopez-Novoa, 2013).

Endoglin is in staat om een andere stof, TGF- β , te controleren. Dit multifunctioneel eiwit, voluit Transforming Growth Factor- β , is een belangrijke regulator van de angiogenese. Afhankelijk van zijn omgeving kan het een pro-angiogenese zijn door nieuwe bloedvaten aan te maken of een anti-angiogenese rol hebben en de stabiliteit van de bloedvaten verzekeren (Oujo et al., 2013). Het vermogen van endoglin om TGF- β te controleren werd beschreven in vele studies waarbij de onderzoekers de endoglin-aanmaak onderdrukten bij muizen. Hierbij was het resultaat een verminderde aanmaak van capillaire bloedvaten (Santibanez et al., 2010).

SEng is tevens een glycoproteïne dat we terugvinden in plasma, serum en urine bij patiënten met aandoeningen zoals pre-eclampsie, atherosclerose en veel verschillende vormen van kanker (Romero, O'Neill, & Vary, 2011).

2.2.6.1 SEng bij pre-eclampsie

Studies tonen aan dat bepaalde pathologieën, zoals pre-eclampsie of kanker, zich ontwikkelen in combinatie met een bepaalde graad van cellulaire hypoxie. Dit zou verband houden met een verhoogde hoeveelheid sEng dat gemeten kan worden bij deze ziektes (Romero et al., 2011). Observaties van pre-eclamptische placenta's tonen ons eveneens een stijging van TGF- β en ontstaat in het eerste trimester van de zwangerschap door de lage zuurstofhoeveelheid. Dit zou een oorzaak kunnen zijn van de toename van sEng (Oujo et al., 2013).

Het correcte moleculaire mechanisme geassocieerd bij vrijgave van sEng blijft relatief onbekend. Verdere onderzoeken hebben trofoblastcellen vergeleken bij pathologische en fysiologische placenta's. Er werd hierbij ontdekt dat de pre-eclamptische placenta meer sEng aanmaakt dan

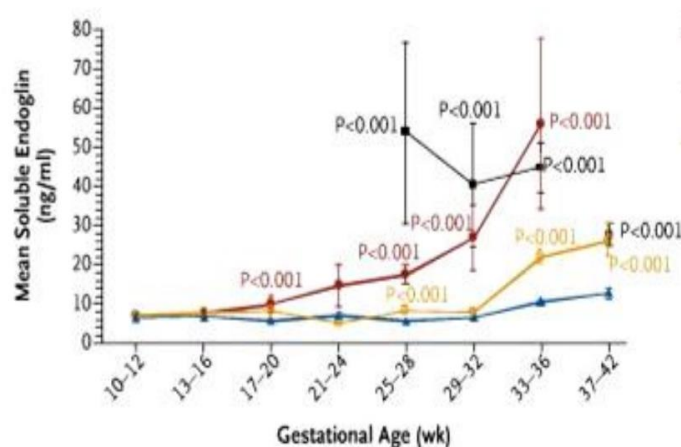
de gezonde placenta bij 20 procent zuurstof (in lucht). Daarbij, als de trofoblastcellen in een omgeving met een laag zuurstofgehalte (twee procent O₂) werden gehouden, was ook hier de sEng aanmaak verhoogd slechts bij ongezonde placentacellen. Door die studie zien we dat niet enkel de hypoxiegraad van belang is, anders zouden fysiologische en pathologische placenta's evenveel sEng aanmaken. Er wordt sterk vermoed dat het bloed van pre-eclampsische moeders over bepaalde factoren beschikt dat tot vrijgave van sEng bijdraagt (Oujo et al.,2013).

2.2.6.2 SEng bepaling

Om de hoeveelheid sEng te bepalen bestaat er een kit genaamd Human endoglin ELISA kit. Het analyseert de hoeveelheid endoglin in serum of plasma. Het serum moet twee uur op kamertemperatuur blijven om daarna in een centrifuge te gaan voor vijftien minuten op een kracht van 1000*g. Plasma zou ook in dezelfde omstandigheden in een centrifuge gaan maar hoeft niet eerst op kamertemperatuur te blijven. De waarden die hiermee gemeten kunnen worden gaan van 0,156 ng/mL tot 10 ng/mL. Er moet hier echter aan toegevoegd worden dat dit een kit is die momenteel enkel bij onderzoeksdoeleinden te gebruiken is. Een klinische diagnose door die test is tot nu toe niet mogelijk (ENG elisa kit, z.d.).

2.2.6.3 SEng als screeningsmethode

Op volgende afbeelding zijn de sEng waarden te zien bij gezonde vrouwen, bij vrouwen met pre-eclampsie en bij vrouwen die in de weken na de test een pre-eclampsisch ziektebeeld vertoonden (early onset of late onset).



Blauw: Controlegroep met gezonde zwangerschap
 Oranje: Patiënten die na de test een late onset pre-eclampsie ontwikkeld hebben
 Rood: Patiënten die na de test een early onset pre-eclampsie ontwikkeld hebben
 Zwart: Patiënten met pre-eclampsie tijdens de test

Fig 4: sEng variaties in functie van het aantal zwangerschapsweken. (Amghar, 2017).

Het sEng gehalte in plasma blijkt hoger te liggen bij pre-eclamptische patiënten dan bij fysiologische zwangerschappen. Bij een onderzoek gerapporteerd door Amghar (2017) zijn de waarden bij een early onset pre-eclampsie 46,4 ng/ml tegenover 9,8 ng/ml bij een gezonde vrouw. Bij een late onset pre-eclampsie zijn de waarden 31,0 ng/ml tegenover 13,3 ng/ml bij een fysiologische zwangerschap. Het aantal zwangerschapsweken werd hierbij niet gespecificeerd. Deze waarden zouden al verhoogd zijn twee tot drie maanden voor het ontstaan van de symptomen (Flint, Cerdeira, Redman, & Vatish, 2019).

De betrouwbaarheid van deze screeningsmethode is moeilijk aan te tonen. Als men een zo hoog mogelijk specificiteit wenst bij het onderzoek (95 procent) krijgt men slechts een sensitiviteit van achttien procent. Dat betekent dat de grenswaarde van sEng om pre-eclampsie op te sporen te hoog is om de meeste pathologische zwangerschappen te detecteren. Als we de specificiteit verlagen naar 90 procent krijgen we een sensitiviteit van 32 procent. Er worden hierbij al meer pre-eclamptische patiënten opgespoord maar dat blijft een lage waarden (Taylor, Roberts, Cunningham, & Lingheimer, 2014).

Als conclusie kan er gezegd worden dat het opsporen van sEng een te lage sensitiviteit vertoont ten opzichte van de specificiteit om een betrouwbare en nauwkeurige screeningsmethode te zijn (Taylor et al., 2014).

3 Combinatie van meerdere screeningsmethodes

Welke screeningsmethodes kunnen er gecombineerd worden om voor een betere opsporing van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen te voorzien?

Vele onderzoekers hebben op basis van hun onderzoeken combinatietesten ontworpen om een verhoogde sensitiviteit en specificiteit te bekomen. Hierbij koppelen ze meerdere screeningsmethodes. Meerdere studies die relevant zijn voor deze bachelorproef zullen hieronder besproken worden. Om een overzicht te houden worden de screenings ingedeeld per trimester.

3.1 Screening in het eerste trimester

Beide onderzoeken die we zullen bespreken gebeurden tussen de 11 en 13+6 weken zwangerschap. Deze werden gecombineerd met de echografie van het eerste trimester en de NIP test.

3.1.1 PAPP-A en PI van arteria uterina

Talon (2016) heeft een onderzoek besproken waarbij een combinatie van PAPP-A en de PI van de arteria uterina getest werd. Hierbij werden 736 vrouwen getest waarvan 127 pre-eclampsie ontwikkeld hebben. In tabel 2 worden de resultaten verzameld.

Tabel 2: sensitiviteit en specificiteit van PAPP-A en PI van arteria uterina in het eerste trimester.

Screeningsmethode		Sensitiviteit (procent)	
Alleen	PAPP-A	Specificiteit: 95 procent	Specificiteit: 90 procent
		24,1	41,4
	PI van arteria uterina	37,9	65,5
Combinatie	PAPP-A en PI	69,0	72,4

In deze tabel zien we dat de PI van de arteria uterina slechts 37,9 procent van de pre-eclamptische zwangere opgespoord heeft bij een specificiteit van 95 procent. De PAPP-A scoort nog lager met 24,1 procent. De combinatie van beide screeningsmethodes resulteert echter in een toegenomen sensitiviteit en bereikt 69,0 procent. Als we de specificiteit verlagen naar 90 procent dan stijgt de sensitiviteit van elk onderzoek. Bij de combinatietest krijgen wel zelfs 72,4 procent. Verdere onderzoeken zullen moeten gevoerd worden om aan te tonen welk ratio

tussen sensibiliteit en specificiteit het beste is om het maximale voordeel uit deze screening te halen (Talon, 2016).

3.1.2 SEng, PI van arteria uterina en PAPP-A

Foidart, Munaut, Chantraine, Akolekar en Nicolaides hebben in 2010 een onderzoek uitgevoerd over de combinatie van sEng, PI van de arteria uterina en PAPP-A. Deze werd uitgevoerd bij 270 vrouwen waarvan 90 procent pre-eclampsie ontwikkelden. De resultaten worden in tabel 3 gepresenteerd.

Tabel 3: Sensitiviteit en specificiteit van PAPP-A, sEng en PI van arteria uterina in het eerste trimester.

Screeningsmethode		Sensitiviteit (procent)	
Alleen		Specificiteit: 95 procent	Specificiteit: 90 procent
	sEng	30,0	46,7
	PAPP-A	20,0	43,4
	PI van arteria uterina	60,0	73,3
Combinatie	sEng + PAPP-A	63,3	73,3 =
	PI + sEng	66,7	80,0
	PI + PAPP-A	60,0 =	83,3
	PI + sEng + PAPP-A	63,3	83,3

Bij deze studie is het duidelijk dat het combineren van twee screeningsmethodes de kans verhoogt op het opsporen van pre-eclampsie. Bij het associëren van PI met een ander techniek steeg de sensitiviteit tussen de 3,3 en de 10 procent behalve bij de twee waarden aangeduid met een gelijkheidsteken. Wat opvallend is, is dat de hoogste waarde bij een specificiteit van 90 procent de combinatie van PI+ PAPP-A met 83,3 procent is. Daarentegen bedraagt PI + sEng de hoogste waarde met 66,7 procent bij een specificiteit van 95 procent. Een combinatie van de drie methodes toonde slechts een kleine tot geen stijging van de efficiëntie. Bij een specificiteit van 95 procent gaf de tripel screening een hogere sensitiviteit dan PI + PAPP-A met 3,3 procent maar dit bleek niet efficiënter dan enkel sEng + PAPP-A en gaf zelfs een 3,4 procent lager resultaat dan enkel PI + sEng. Bij een vals-positieve ratio van tien procent had de combinatie van deze drie methodes geen voordeel tegenover de efficiëntste screening van PI + PAPP-A. (Foidart et al, 2010).

3.1.3 Vergelijking beide onderzoeken

Beide onderzoeken leren ons veel over het combineren van verschillende screeningsmethodes hoewel er verschillen tussen de verkregen waarden zijn. Bij het onderzoek besproken door Talon (2016), zijn de sensitiviteitswaarden verkregen voor de PI van de arteria uterina veel lager dan de waarden bij Foidart et al. (2010) (respectievelijk 37,9 en 65,5 tegen 60,0 en 73,3). De PAPP-A waarden komen hier wel ongeveer overeen met een maximaal verschil van 4,1 procent bij een specificiteit van 95 procent. In dezelfde lijn brengt de combinatie van PAPP-A + PI een resultaatverschil van maximaal 10,9 procent. Dit kan mogelijks verklaard worden door een ander onderzoeker die de test uitvoerde. Ondanks het verschil van resultaat, tonen beide studies aan dat het combineren van twee technieken een positieve invloed heeft op de sensitiviteit. De meerwaarde door het toevoegen van een derde screeningsmethode werd echter niet bewezen geacht door Foidart et al..

3.2 Screening in het tweede trimester

De volgende twee onderzoeken vonden plaats tussen de 20^{ste} en 24^{ste} zwangerschapsweek, wat samenvalt met het tijdstip waarbij er aanbevolen wordt voor een zwangere vrouw om naar de gynaecoloog te gaan voor een structurele echografie.

3.2.1 PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio

Park et al. onderzochten in 2014 de invloed van de combinatie PAPP-A en de sFlt-1/PIGF ratio bij het screenen van pre-eclampsie. Hierbij hebben ze deze testen uitgevoerd bij 262 laag risico zwangere vrouwen waarvan acht pre-eclampsie ontwikkeld hebben. Hierbij hebben de onderzoekers de PAPP-A waarden gebruikt die bepaald werden in het eerste trimester tussen 11 en 13+6 zwangerschapsweken. De sFlt-1/PIGF ratio waarden zijn daarentegen gemeten in het tweede trimester tussen week 20 en 24. Hierbij hebben ze de resultaten gepubliceerd afhankelijk van de specificiteitsgraad (90 of 95 procent). Deze zijn terug te vinden in tabel 4.

Tabel 4: Sensitiviteit en specificiteit van PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio in het tweede trimester.

Screeningsmethode		Sensitiviteit (procent)	
Alleen	PAPP-A	Specificiteit: 95 procent	Specificiteit: 90 procent
		50,0	50,0
	sFlt-1/PIGF ratio	75,0	75,0
Combinatie	PAPP-A en sFlt-1/PIGF	87,5	87,5

Dit onderzoek maakte van een combinatie van meerdere screeningsmethodes gebruikt om vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie op te sporen in een laag risico bevolkingsgroep. Voor we de resultaten bespreken moet we toevoegen dat de gelijkheid tussen beide kolommen met verschillende specificiteit louter toeval is. Er werden verschillende waarden gebruikt (bijvoorbeeld 0,58 tegen 0,49 MoM voor PAPP-A) maar ze hebben in deze resultaten geen verschil teweeggebracht. Dit is eerder het gevolg zijn van het laag aantal vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelden in de studie.

We merken op dat de combinatie van deze twee screeningsmethodes een verhoogde sensitiviteit levert. Van 50,0 en 75,0 procent bij respectievelijk PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio naar een sensitiviteit van 87,5 procent als deze gecombineerd worden. Verdere studies zouden nodig zijn om de bruikbaarheid van deze combinatie te bewijzen (Park et al., 2014).

3.2.2 PI van arteria uterina, notch en sFlt-1/PIGF ratio

Het onderzoek van Diguisto, Le Gouge, Piver, Giraudeau en Perrotin van 2013 had als bedoeling om te bepalen of de screening van pre-eclampsie tussen de 20^{ste} en de 24^{ste} zwangerschapsweek met de sFlt-1/PIGF ratio te verbeteren was met behulp van de notch of de PI van de arteria uterina. Hiervoor werden er 235 vrouwen getest waarbij 56 pre-eclampsie ontwikkeld hebben. De resultaten worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Sensitiviteit en specificiteit van PI van arteria uterine, notch en sFlt-1/PIGF ratio in het tweede trimester.

Screeningsmethode	Sensitiviteit (procent)			
	Pre-eclampsie		Ernstige pre-eclampsie	
	Specificiteit: 90 procent	Specificiteit: 80 procent	Specificiteit: 90 procent	Specificiteit: 80 procent
PI + sFlt-1/PIGF	33,3	56,3	34,3	71,4
Notch + sFlt-1/PIGF	39,6	56,3	40,0	68,6

Pre-eclampsie werd in dit onderzoek gedefinieerd als een bloeddruk hoger dan 140/90mmHg gecombineerd met proteïnurie van meer dan 300mg/24u, wat gelijk is aan onze vooropgestelde waarden. Ernstige pre-eclampsie daarentegen werd beschouwd als een hypertensie hoger dan 160/110mmHg en meer dan 5000mg/24u proteïnurie. Dit in tegenstelling met de vooropgestelde waarden in deze bachelorproef waarbij ernstige pre-eclampsie beschouwd wordt vanaf 170/110mmHg en een proteïnurie hoger dan 600mg/24u).

In dit onderzoek merken we op dat de sensitiviteit hoger ligt bij elke waarde als de vrouw ernstige pre-eclampsie zal ontwikkelen. De PI, notch en sFlt-1/PIGF ratio zijn dan duidelijk verhoogd. Alhoewel deze waarden hoger liggen, is de sensitiviteit bij beide combinaties laag als de specificiteit 90 procent bedraagt, namelijk tussen de 33,3 en 40,0 procent. Als de specificiteit 80 procent bedraagt stijgt de sensitiviteit met waarden van 56,3 tot 71,4 procent, wat relevanter is. Verder zien we dat de combinatie met de notch een hogere sensitiviteit behaalt bij een specificiteit van 90 procent, met respectievelijk 6,3 en 6,7 procent. Daarentegen hebben de PI en sFlt-1/PIGF ratio een hogere waarde van 71,4 procent sensitiviteit bij een specificiteit van 80 procent tegenover 68,6 procent bij de combinatie van notch + sFlt-1/PIGF.

Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of deze sensitiviteit relevant genoeg is om pre-eclampsie te screenen met een specificiteit van 80 procent en of dit voordelen met zich kan meebrengen (Diguisto et al., 2013).

3.2.3 Vergelijking beide onderzoeken

Beide onderzoeken hebben verschillende meetwaarden waardoor deze moeilijk te vergelijken zijn. Echter kan er gesteld worden dat de combinatie van twee technieken de kans om pre-eclampsie op te sporen doet toenemen tot 56,3 en 87,5 procent.

3.3 Screening in het derde trimester

Bijzonder weinig onderzoeken over het combineren van screeningsmethodes in het derde trimester zijn in de literatuur beschikbaar. In dit hoofdstuk zal slechts één onderzoek besproken worden door Park et al. (2015). Dit onderzoek gaat over de combinatie van PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio. Alhoewel er in de literatuur geschreven wordt dat de PAPP-A niet bruikbaar is voor screening in het derde trimester, werd dit hier toch gebruikt. 262 vrouwen werden getest waarbij acht pre-eclampsie ontwikkelden. De meting van de PAPP-A gebeurde tussen de 11 en 13+6 zwangerschapsweek (eerste trimester) maar de meting van de sFlt-1/PIGF ratio vond plaats tussen de 34^{ste} en 37^{ste} week. Hierdoor is dit een screening dat bij het derde trimester behoort. De resultaten worden in tabel 6 aangeduid.

Tabel 6: Sensitiviteit en specificiteit van PAPP-A en sFlt-1/PIGF ratio in het derde trimester.

Screeningsmethode		Sensitiviteit (procent)	
Alleen	PAPP-A	Specificiteit: 95 procent	Specificiteit: 90 procent
		50,0	50,0
	sFlt-1/PIGF ratio	50,0	87,5
Combinatie	PAPP-A en sFlt-1/PIGF	50,0	62,5

In bovenstaande tabel zien we dat het combineren van deze twee screeningsmethodes geen voordelen opbrengt. Bij een specificiteit van 95 procent bedraagt de sensitiviteit van elke methode 50 procent. Het combineren van beide methodes brengt hier geen meerwaarde op. Bij een specificiteit van 90 procent zorgde het combineren van deze twee factoren zelfs voor een daling van sensitiviteit tegenover het gebruiken van sFlt-1/PIGF ratio alleen (62,5 tegen 87,5 procent) (Park et al, 2015).

Alhoewel we een resultaat gekregen hebben die toont dat het combineren van de twee screeningsmethodes geen middel is om de sensitiviteit te verhogen, mag dit niet als een algemeen gegeven beschouwd worden. Meer onderzoeken zijn nodig om deze theorie goed te keuren of finaal te verwerpen.

4 De impact van screening op pre-eclampsie

Wat is de impact van screening op pre-eclampsie op de zwangere vrouw, de foetus en de maatschappij?

Pre-eclampsie is een veel voorkomende ziekte die veel neveneffecten met zich meebrengt. Hierbij valt vaak een verhoogde maternale en foetale mortaliteit te betreuren alsook een groter aantal IUGR en neonatologie opnames. Hieraan verbonden komt ook een hoge kost voor de maatschappij. Pre-eclampsie mondt vaak uit in lange ziekenhuisopnames voor de moeder en baby met nood aan veel verzorging. Screenen zou een geschikt middel zijn om de ernst van de ziekte te bepalen en hiermee het gevaar en de kost te verlagen.

In volgend hoofdstuk zullen we het medisch aspect bespreken aan de hand van de invloed van aspirine en calcium in de ontwikkeling van pre-eclampsie bij een patiënt met hoog risico. Hierna zullen we het economisch aspect van deze ziekte bepalen en de invloed van het screenen.

4.1 Medische aspect

Het verlagen van de risico's verbonden aan pre-eclampsie is een belangrijke uitdaging in de moderne geneeskunde. Er worden therapeutische middelen gezocht om de kans op ontwikkeling van pre-eclampsie te verlagen. Aspirine en calcium zijn reeds veel belovende middelen die gedeeltelijk helpen. Er is echter nog geen afdoend middel die de etiologie aanpakt.

4.1.1 Aspirine

Aspirine, met als stofnaam acetylsalicylzuur, wordt geclassificeerd als een NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) en heeft een antipyretische (koortsverlagend) en analgetische (pijnstillend) werking. In hoge dosis heeft het ook een anti-inflammatoir (ontstekingsremmend) effect. Dit geneesmiddel mag niet voorgeschreven worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of na een bariatrische ingreep. Als contra-indicaties behoren ook maaglast of trombocytenuitremming (vertraagde bloedstolling) (BCFI, z.d.).

4.1.1.1 Aspirine in de zwangerschap

Aspirine wordt het best vermeden tijdens de zwangerschap. Hoge dosissen (tussen de 650mg en 2600mg per dag) kunnen teratogene effecten hebben (foetale afwijkingen), zorgen voor een verhoogde perinatale sterfte, IUGR, toename van bloedingen bij de bevalling of vroegtijdig

sluiten van de ductus arteriosus (verbinding tussen de arteria pulmonalis en aorta bij foetussen) (BCFI, z.d.). Verder kan, wegens een gebruik van hoge dosissen aspirine, een persisterende pulmonaire hypertensie van de neonat ontstaan (pphn). Hierbij verloopt de bloedcirculatie moeilijk door de longen eenmaal de baby geboren omdat er sprake is van een gestegen pulmonale vaatweerstand met ernstige hypoxie als gevolg (Briggs & Freeman, 2015).

4.1.1.2 Aspirine bij pre-eclampsie

Bij pre-eclampsie speelt de transformatie van de spiraal-arteriën een grote rol. De transformatie zou geïnitieerd worden door de aanmaak van Tromboxaan A2 (TXA2) en prostacycline (PGI2). TXA2 is een stof die de trombocytenaggregatie bevordert en ook een sterke vasoconstrictieve eigenschap heeft. PGI2 heeft net de omgekeerde werking met een trombocytenaggregatieremmende factor en een vasodilaterende werking.

Bij een preventieve behandeling bij vrouwen met een verhoogd risico om pre-eclampsie te ontwikkelen, kan aspirine opgestart worden in het eerste trimester. Dit zal het onevenwicht tussen TXA2 en PGI2 voorkomen door de aanmaak van TXA2 te inhiberen (Talon, 2016). Recente studies tonen tevens dat aspirine de aanmaak van sFlt-1 kan onderdrukken met als gevolg een verlaagde werking van de anti-angiogenese factor (Atallah et al., 2019).

De toediening van aspirine bij het voorkomen van pre-eclampsie heeft de laatste 30 jaar aanleiding gegeven tot veel controverses. De toedieningsvoorwaarden zoals doelgroep, tijdstip en dosis blijven voor velen onduidelijk. Een belangrijk onderzoek hierover is de ASPRE-studie (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention) van 2017 door Rolnik et al. Hierbij werd het verschil bestudeerd tussen het toedienen van een placebo en van aspirine bij vrouwen met een hoog risico op vroegtijdige pre-eclampsie voor de veertiende zwangerschapsweek. Het risico werd bepaald door een algoritme dat rekening hield met de risicofactoren, de bloeddruk, de PI van de arteria uterina, PlGF en PAPP-A in het eerste trimester. Het onderzoek gebeurde bij 1776 vrouwen die dagelijks een dosis van 150 mg aspirine kregen vanaf het twaalfde zwangerschapsweek. Hierbij waren de resultaten duidelijk. Early onset pre-eclampsie was veel lager bij de aspirine groep (1,6 procent) dan in de placebogroep (4,3 procent). Ze konden daarentegen het nut van aspirine bij late onset pre-eclampsie niet bewijzen (Rolnik et al., 2017).

De WHO (World Health Organization) beveelt het gebruik van lage dosissen aspirine sterk aan bij vrouwen met een hoog risico om pre-eclampsie te ontwikkelen. Hierbij spreken we van een dagelijkse inname van 75 mg voor de 20^{ste} zwangerschapsweek (en liefst voor de twaalfde) tot de 36^{ste} week (WHO, 2011). Echter wordt er niet over het gebruik van aspirine gesproken in de Belgische richtlijnen (Dekker, Goemaes, Neirinckx, Seuntjens, & Smets, 2015).

Alhoewel de resultaten van aspirine overtuigend zijn, zouden al veel vrouwen gescreend moeten worden om slechts één pre-eclamptische zwangerschap te vermijden. Bij het toepassen van

bovenstaande aanwijzingen zouden er volgens Atallah et al. 100 000 zwangere behandeld moeten worden om 300 early onset pre-eclampsie te vermijden. De rentabiliteit van deze screening en het profylactisch toedienen van aspirine vergt een diepgaande medisch-economisch onderzoek dat vandaag nog niet is gevoerd (Atallah et al, 2019).

4.1.2 Calcium

Calcium is een nutriënt dat noodzakelijk is bij de mens en bevordert de aanmaak van bot en tanden en speelt ook een belangrijke rol voor het hart, spieren en nieren. Bij een zwangere vrouw wordt er aanbevolen om dagelijks 1000mg calcium in te nemen. Dit is een hoeveelheid die in de westerse cultuur gemakkelijk ingenomen kan worden door melk, yoghurt en kaas. In ontwikkelingslanden is dit moeilijker en ligt de dagelijkse inname gemiddeld veel lager.

Meerdere studies zoals van Imdad, Jabeen en Bhutta (2011) tonen dat calcium toedienen bij zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden een positieve invloed had op het voorkomen van pre-eclampsie. Een te lage calciuminname leidt tot een verhoging van het parathyroïd hormoon (PTH). Daardoor stijgt de intracellulaire calcium concentratie met vasoconstrictie en verhoogd risico op hypertensie als gevolg. Een dagelijkse inname van calcium verlaagt de afscheiding van PTH door de bijnieren waardoor de intracellulaire concentratie van calcium daalt en een vasodilerende effect heeft (Bendrell, 2014). Calcium toediening wordt dan ook aangeraden door de WHO bij bevolkingen met een lage calcium inname. Er wordt aanbevolen om dagelijks 1500 tot 2000mg, per os extra calcium in te nemen (WHO, 2019).

Doordat er voldoende bronnen van calcium zijn, bestaat er in de westerse landen geen aanbeveling over het extra inname hiervan. Dit door een gebrek aan studies over het toedienen van calciumsupplementen bij een bevolking met een calciumrijke voeding. Er werd vastgesteld dat calciumsupplementen ook hier pre-eclampsie en vroeggeboortes kon verminderen maar dat het daarentegen een verhoogd risico geeft op het HELLP-syndroom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets syndroom). Door die onzekerheid werd er in België beslist om geen uitspraak te doen over de inname van calciumsupplementen (VVOG, z.d.).

4.2 Economisch aspect

Pre-eclampsie brengt een hoge kost met zich mee. Patiënten worden vaak wekenlang opgenomen bij ernstige symptomen of er wordt gekozen voor een preterme bevalling. Dit laatste resulteert dan in een opname op neonatologie voor de baby. De bedoeling is om te bepalen of het opsporen van pre-eclampsie het aantal ziekenhuisopnames kan verminderen door laag van hoog risicopatiënten te scheiden.

4.2.1 Een economische studie in het Verenigd Koninkrijk

In het Verenigd Koninkrijk beveelt het NICE (National Institute for Health and Care Excellence) aan om patiënten met pre-eclampsie op te nemen in het ziekenhuis, behalve als ze enkel milde hypertensie vertonen. Milde hypertensie is bij sommige patiënten moeilijk te bepalen. Bovendien is er altijd onzekerheid bij de diagnose van pre-eclampsie, daardoor zijn er meer opnames dan noodzakelijk. De stelling is dus dat door het adequater screenen van patiënten, enkel de hoog risicopatiënten, ook deze die onduidelijke symptomen vertonen, zouden opgenomen kunnen worden (Vatish et al., 2016).

4.2.1.1 Onderzoekmethode

The PRediction of short-term Outcome in preGNant wOMen with Suspected preeclampsia Study (PROGNOSIS) heeft bovenstaande stelling bestudeerd met behulp van de sFlt-1/PIGF ratio. Er werden 1050 vrouwen getest tussen de 24 en 36+6 weken zwangerschap. Hierbij werden dezelfde drempelwaarden gebruikt als hierboven beschreven. Een ratio lager dan 38 toont dat er geen pre-eclampsische ontwikkelingen zullen zijn in de komende week. Een ratio hoger dan 85 wijst in tegendeel op het feit dat de kans heel hoog is dat de patiënte in de nabije toekomst pre-eclampsie ontwikkelt. De grens van 110 voor late onset pre-eclampsie werd hier niet gebruikt.

Die waarden werden tijdens het onderzoek niet aan de gezondheidsmedewerkers bekend gemaakt om hen niet te beïnvloeden. Door de gezondheidsmedewerkers werden 65 procent van de vrouwen met een ratio hoger dan 85 naar het ziekenhuis gestuurd, 55 procent van de vrouwen met een ratio tussen 38 en 85 en toch nog 28 procent bij een ratio lager dan 38 (Vatish et al., 2016).

Er bestaat geen informatie over welke beslissing de gezondheidsmedewerkers zouden gemaakt hebben mochten ze de sFlt-1/PIGF ratio's gekend hebben. Om dit toch in kaart te brengen werd er een algoritme opgemaakt die rekening hield met de sFlt-1/PIGF ratio, de symptomen van de patiënte en de aanbevelingen van het NICE. Hierbij werd berekend dat bij een resultaat hoger dan 38, het aantal opnames dezelfde waren. Daarentegen, een ratio lager dan 38 geeft een laag risico voor pre-eclampsie waardoor er, in principe, geen opnames zouden moeten gebeuren. In het onderzoek werden wel vrouwen opgenomen waarbij er andere aanwijzingen waren om een opname te staven. Daarom werd in dit economisch onderzoek rekening gehouden met het feit dat een vrouw met een ratio lager dan 38, maar met een bloeddruk hoger dan 160/110 mmHg toch opgenomen ging worden. Deze groep bedroeg 1,7 procent (Vatish et al., 2016).

PROGNOSIS hield rekening met de kost van de screening (£65), behandelingskosten, consultaties, antihypertensiva, bloed- en urineonderzoeken. Ook de kost van de complicaties bij pre-eclampsie zoals heropnames of het verblijf van de pasgeborene op neonatologie werden berekend. Hieruit bleek dat de opname in het ziekenhuis van een zwangere vrouw met pre-eclampsie £2639 kost per week (Vatish et al., 2016).

4.2.1.2 Resultaten

Bij vrouwen met een vermoeden van pre-eclampsie zou het toevoegen van de sFlt-1/PIGF ratio voor accuratere beslissingen kunnen zorgen omtrend opnames. Hierbij zouden minder vrouwen opgenomen worden gebaseerd op enkel de bloeddruk- en proteïnuriebepaling die geen pre-eclampsie ontwikkelen. Zonder de testresultaten van de sFlt-1/PIGF ratio werden 36 procent van de vrouwen preventief opgenomen. Hiervan bleek 27 procent effectief pre-eclampsie te hebben. Met de testresultaten van de screening zouden 16 procent van de vrouwen opgenomen zijn geweest waarvan er 38 procent de ziekte ontwikkeld zouden hebben. Door deze daling van 36 procent naar 16 procent zouden, volgens dit onderzoek, 213 vrouwen minder opgenomen zijn met als gevolg een besparing van £344 per patiënte. In de weken na de oorspronkelijke screening moet er opnieuw getest worden om te weten of de vrouw nog steeds een laag risico vertoont. De kost van die extra testen blijkt desondanks veel lager te zijn dan de opnamekost in het ziekenhuis. Er wordt geschat dat dit een besparing zou opleveren van £24 miljoen per jaar voor het Verenigd Koninkrijk (Vatish et al., 2016).

4.2.2 Vergelijking met andere landen

In Portugal werd hetzelfde onderzoek uitgevoerd met dezelfde drempelwaarden voor de sFlt-1/PIGF ratio. Bij PROGNOSIS werden de gegevens van 8500 Portugese zwangeren getoetst aan hetzelfde algoritme als bij het onderzoek in het Verenigd Koninkrijk. In de huidige praktijkvoering werd er berekend dat de totale kost 1160€ bedraagt. Onnodige opnames staan voor 3,5 miljoen euro's in het huidige scenario. Als men rekening houdt met de sFlt-1/PIGF ratio zouden er 1109 onnodige opnames minder kunnen zijn per jaar wat neerkomt op een daling van 10 euro per patiënte. 10 euro lijkt niet veel maar in totaal zou dit elk jaar een besparing van 1,4 miljoen kunnen betekenen voor Portugal (Campos et al., 2019).

Ook in Duitsland werd de PROGNOSIS-studie toegepast met dezelfde voorwaarden. Hierbij werden de gegevens van 204 vrouwen bestudeerd. Hierbij hadden 19,60 procent vrouwen een ratio hoger dan 85, 16,20 procent een ratio tussen de 38 en 85 en 64,20 procent lag onder de 38. Zonder de screeningsresultaten werden 44,6 procent doorverwezen naar het ziekenhuis voor opvolging waarvan 29,6 procent de ziekte ontwikkeld hebben. Met het algoritme kon het aantal opnames gereduceerd worden tot 24,0 procent waarbij 40,8 procent van de vrouwen

pre-eclampsie ontwikkeld hebben. Door de bijna halvering van het aantal hospitalisaties zou er 361€ per patiënt bespaard kunnen worden (Schlembach, Hund, Schroer, & Wolf, 2018).

Resultaten van een PROGNOSIS-studie over België werden niet teruggevonden. Alhoewel dit niet met zekerheid kan gezegd worden, gaan we er van uit dat het gebruik van de sFlt-1/PIGF ratio ook hier een besparing met zich mee zou brengen.

4.2.3 Bespreking

De studies tonen aan dat het gebruik van de sFlt-1/PIGF ratio een grote economische winst meebrengt aan het pre-eclamptische beleid. Alhoewel de studie voordelen toont in elk onderzocht land zoals een belangrijke besparing, brengt die aanpak ook veel vragen met zich mee. Bestaat er een risico dat er te weinig opnames gebeuren en hierdoor de zorg niet meer gegarandeerd is? Heeft screenen voor de opkomst van de symptomen ook een economisch voordeel? Geldt dit ook voor andere screeningsmethodes? Aspirine toedienen tijdens een volledig zwangerschap komt goedkoper uit dan een sFlt-1/PIGF onderzoek (ongeveer 25€ tegen ongeveer 75€), zou dit niet meer voordelen kunnen brengen? (BCFI, z.d.; Vatish et al., 2016). Heel veel vragen blijven hier onbeantwoord en verder onderzoek is nodig om duidelijkheid te geven.

5 Toepassing van de screeningsmethodes

Welke screeningsmethodes worden er in de praktijk gebruikt om pre-eclampsie op te sporen tijdens de zwangerschap?

5.1 Klinische richtlijnen in België

Een klinische richtlijn is een medisch gerelateerde aanbeveling. Hierbij wordt beschreven welke minimale zorg een patiënt zou moeten krijgen in normale omstandigheden. Dit heeft een adviserende functie en laat de dokter toe om af te wijken van deze richtlijnen door specifieke noden of behoeftes van de patiënte (VVOG-richtlijnen, z.d.). Een betrouwbare instelling die obstetrische richtlijnen publiceert is de KCE, het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Deze hebben meerdere richtlijnen gepubliceerd over het screenen van pre-eclampsie in de zwangerschap (KCE, 2017).

5.1.1 Bloeddruk

Er wordt heel sterk aanbevolen door de KCE-richtlijnen van 2015 om de bloeddruk te meten van elke vrouw bij elke consultatie, evengoed preconceptioneel als tijdens de zwangerschap (Gyselaers et al., 2015). Dit gebeurt best halverwege een consultatie om het witte-jassen hypertensie syndroom te vermijden.

5.1.2 Proteïnurie

Volgens de KCE-richtlijnen wordt er aanbevolen om na twintig weken zwangerschap de aanwezigheid van proteïnurie te onderzoeken bij elke consultatie, dit in combinatie met het meten van de bloeddruk. Dit advies heeft slechtst een zwakke aanbevelingsgraad (Gyselaers et al., 2015). Alhoewel de urineopvang, zoals hierboven aangehaald, bij sonderen de meest betrouwbare resultaten geeft wordt deze techniek niet routinematig gebruikt. De Belgische Hoge Gezondheidsraad vermeldt dat achttien procent van de ziekenhuisinfecties in verband kan gebracht worden met een urinaire katheter. Hierdoor wordt er aangeraden om enkel bij noodzakelijke situaties waarbij een specifieke indicatie bestaat deze techniek te gebruiken. De voorkeur gaat dus eerder naar een midstream urineopvang. Eveneens is deze methodes minder belastend voor de patiënte (Hoge Gezondheidsraad, 2017).

5.1.3 Andere screeningsmethodes

De andere screeningsmethodes zoals Dopplersonderzoek, PAPP-A, sFlt-1 en PlGF zijn vandaag in België nog niet aanbevolen. Maar de KCE-richtlijnen laten dit toe in het kader van research (Gyselaers et al., 2015). Te weinig onderzoek om de betrouwbaarheid te bewijzen of een onmogelijkheid om de screening uit te voeren op grote schaal kunnen de oorzaken zijn. In Oost-Vlaanderen is er bijvoorbeeld slechts één laboratorium die de bepaling van sFlt-1/PlGF aanbiedt en dit is te weinig als men het gebruik hiervan zou willen veralgemenen voor elke zwangere vrouw of aanbevelen bij elke zwangerschap met een verhoogd risico (Cock, 2017).

Toch worden die screeningsmethodes in bepaalde ziekenhuizen toegepast. Het UVC Brugmann in Brussel biedt een gratis screening op pre-eclampsie aan met een PlGF onderzoek, dit naar aanleiding van de ASPRE-studie. Daarnaast bieden ze eveneens een gratis behandeling van een dagelijkse inname van 150mg aspirine aan bij patiënten die een verhoogd risico blijken te hebben (ASPRE Project News, 2017). Ook in het UZA in Antwerpen wordt er gebruik gemaakt van bijkomende screeningsmethodes. Ze voeren Dopplermetingen en bloedtesten uit om het risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie te bepalen. Het tijdstip waarop dit gebeurt en over welke stoffen worden opgespoord tijdens het bloedonderzoek is niet bekend gemaakt (UZA, 2020). We zien hier dat bepaalde ziekenhuizen uitgebreide screeningsmethodes aanbieden voor het opsporen van pre-eclampsie voordat er officiële richtlijnen gepubliceerd zijn echter nog in het kader van onderzoeken.

5.2 Klinische richtlijnen in het buitenland

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) is een internationale organisatie van gynaecologen. Ze publiceren op regelmatige basis aanbevelingen voor de opvolging van zwangere vrouwen wereldwijd (FIGO, z.d). Ze raden een universele screening aan voor het opsporen van pre-eclampsie tijdens het eerste trimester. Hierbij zouden de bloeddruk en matenele risico bepaald moeten worden bij elke vrouw. Bij vrouwen met een verhoogd risico beveelt de FIGO aan een bloedonderzoek uit te voeren om PlGF te meten en een Dopplersonderzoek om de PI van de arteria uterina te bepalen. Als de PAPP-A in het land in kwestie wordt bepaald voor het opsporen van chromosomale afwijkingen kan deze waarde ook gebruikt worden bij het opsporen van pre-eclampsie (Poon et al., 2014). Alhoewel dit een wereldwijde aanbeveling is, wordt dit op vele plaatsen nog niet toegepast, meestal door te weinig fonds om dit terug te betalen voor alle zwangere. Zo zijn er landen die België voor zijn bij het gebruik van screeningsmethodes om pre-eclampsie op te sporen.

5.2.1 Ontwikkelde landen

Ondanks dat Duitsland in het eerste trimester geen screeningsmethodes aanbeveelt, wordt er aangeraden om bij risicopatiënten een bloedonderzoek uit te voeren in het tweede trimester om de sFlt-1/PIGF ratio te bepalen. Een Dopplersonderzoek om de notch en de PI van de arteria uterina te bestuderen wordt echter niet in de huidige richtlijnen opgenomen. Toch werd in de richtlijnen van de Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe genoteerd dat het gebruik hiervan verantwoord is vanaf de tweede trimester bij risicopatiënten (DGGG, OEGGG, SGGG, 2019). Ook in Zwitserland is de sFlt-1/PIGF ratio aanbevolen en terugbetaald sinds juli 2019 bij risicopatiënten vanaf de twintigste zwangerschapsweek (Surbek, Hobel, Baumann, & Lapaire, 2019). Evenals in Duitsland wordt in Zwitserland de meerwaarde van een Dopplersonderzoek aangehaald bij het opsporen van pre-eclampsie maar wordt die niet terugbetaald (Tercanli et al., 2019). In niet Europese-landen zoals Zuid-Korea is de bepaling van de sFlt-1/PIGF ratio al sinds 2017 terugbetaald met als gevolg een opmars in het aantal testen die uitgevoerd worden (Gi-taek, 2017). Verder worden in de Verenigde Staten bloeddrukmetingen aanbevolen bij elk prenataal consult tijdens de volledige zwangerschap. Routinematig urineonderzoek is daarentegen niet aan de orde omdat proteïnurie zonder hypertensie geen goede indicator is voor het ontwikkelen van pre-eclampsie (U.S. Preventive Services Task Force, 2018). Toch kunnen we België moeilijk vergelijken met de Verenigde Staten van Amerika door een totaal ander gezondheidssysteem.

5.2.2 Ontwikkelingslanden: Oeganda

In ontwikkelingslanden zoals Oeganda, wordt, volgens de richtlijnen, de bloeddruk gemeten tijdens elk prenataal consult. Toch is dit niet altijd mogelijk door een tekort aan voldoende bloeddrukmeters. Hierdoor wordt een pre-eclamptisch ziektebeeld vaak gemist en wordt er geen behandeling met bloeddrukverlagend medicatie opgestart. In 2017 zijn er in het Mulago Hospital in Kampala (hoofdstad van Oeganda) 132 eclamptische gevallen geteld voor 2250 bevallingen. Dat is zeventien procent van de bevallen vrouwen en komt door het tekort aan bloeddrukmeters en een gebrek aan magnesiumsulfaat om deze pathologie te voorkomen. Pre-eclampsie en eclampsie zijn verantwoordelijk voor zes procent van de maternele sterfte gelinkt aan de zwangerschap, net achter postpartum bloedingen (HEPS, 2018). Door deze getallen wordt het duidelijk dat een adequate screeningsmethode om pre-eclampsie op te sporen noodzakelijk is en dat het een wereldwijd gevecht is om deze ziekte te voorkomen.

DEEL 2:

Praktijkgedeelte

1 Aanmaak van het praktijkgedeelte

1.1 Keuze praktijkgedeelte

Er werd lang nagedacht over welk praktijkdeel het best zou aansluiten bij deze bachelorproef. Het leek snel duidelijk dat het naar de gezondheidsmedewerkers gericht moest worden en niet naar (toekomstige) ouders. De ingewikkeld materie heeft slechts een beperkte meerwaarde voor een familie. Er werd dus gezocht naar een manier om deze kennis rond het opsporen van pre-eclampsie te delen met geïnteresseerde partijen zonder dat deze de volledige bachelorproef hoefden te lezen. Het was belangrijk dat het een platform was waarbij informatie ruim gedeeld kon worden met mensen die voor dit onderwerp interesse tonen, met een lage drempel en die eenvoudig genoeg was om als student uit te voeren.

Verschillende dragers passeerden de revue. Folders gericht aan vroedvrouwen en gynaecologen hadden het risico dat deze niet gelezen gingen worden door de overvloed aan informatie die geschreven wordt op een beperkte oppervlakte. Een interactief filmpje waarin er over meerdere screeningsmethodes uitleg gegeven werd met hun voordelen duurde te lang voor mensen met een drukke agenda. Een bijscholingssessie had een interactieve manier kunnen zijn om informatie door te geven aan de geïnteresseerde partijen maar er werd gevreesd voor een te lage opkomst om dit effectief te kunnen laten gebeuren.

Na beraad is het idee om een artikel te schrijven ontstaan. Dit is een eenvoudige manier om veel informatie door te geven, gericht aan de geïnteresseerde partijen, namelijk de kopers van het tijdschrift. Ook bleek dit een interessant platform doordat het weinig kost en voor geïnteresseerde lezers niet meer is dan de prijs van het tijdschrift. Restte het best passend tijdschrift kiezen.

1.2 Keuze Tijdschrift

De keuze van het tijdschrift moest aan enkele voorwaarden voldoen: Het moest een Nederlandstalig medisch tijdschrift zijn waarbij de richtlijnen voor auteurs gemakkelijk terug te vinden zijn. Er werd eerst gedacht aan een tijdschrift verbonden met het VBOV (Vlaamse Beroeps Organisatie van Vroedvrouwen). Het VBOV werkt echter eerder met een nieuwsbrief waarbij een volledig artikel over screeningsmethodes om pre-eclampsie op te sporen zijn plaats niet vond.

De Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG) bleek wel een eigen tijdschrift te hebben, namelijk Gunaïkeia. Hun richtlijnen voor auteurs waren gemakkelijk terug te vinden op hun website. Het tijdschrift heeft de juiste doelgroep en is gericht op het gynaecologische

en obstetrisch aspect van de geneeskunde wat overeenkomt met het thema. In samenspraak met mijn promotoren is er beslist om de Gunaïkeia richtlijnen op te volgen voor het artikel.

1.3 Uitvoering

De keuze was om over slechts één screeningsmethode of over de volledig inhoud van mijn bachelorproef te schrijven. Een overzicht aanbieden van de bestaande screeningsmethodes bleek toch een grotere meerwaarde te bieden voor de lezers.

Dertig pagina's condenserend in drie betekent dat er veel geschraapt en verkort is geweest. Het combineren van meerdere screeningsmethodes, alhoewel interessant, wordt in het artikel niet besproken. Het hoofdstuk over calcium werd ook niet meegenomen door het weinig onderzoek over de doeltreffendheid hiervan in de Westerse landen.

Om de lezer geïnteresseerd te houden werd het artikel interactief gemaakt. Er werd gezorgd voor afbeeldingen om de Doppler te beschrijven, een grafiek bij de sensitiviteit en specificiteit van elke screeningsmethode en kadertjes met tekst werden toegevoegd om de lezer aandachtig te houden. Ook werd veel tijd geschonken aan het design van het artikel met respect van de richtlijnen.

Twee dagen werden nodig om deze artikel te schrijven. Dit door het sorteren van de informatie, een adequate lay-out aan te maken dat aangenaam is om te lezen en de tekst op een wetenschappelijke manier te schrijven.

1.4 Richtlijnen van Gunaïkeia

De richtlijnen voor auteurs van Gunaïkeia zijn terug te vinden in de bijlagen (zie bijlage A). Er werd hiermee rekening gehouden bij het schrijven van het artikel en alle richtlijnen werden ook nageleefd. Het artikel bevat bijvoorbeeld 10 965 tekens, wat onder de maximale limiet van 16 000 is. De tekst werd tevens geïllustreerd zoals aanbevolen wordt. Er kan dus geconcludeerd worden dat het artikel overeenkomt met de vooropgestelde voorwaarden van Gunaïkeia.

1.5 Conclusie

Na veel werk in dit artikel gestoken te hebben kan ik ervan uitgaan dat dit een geslaagde praktijkuitvoering is van mijn bachelorproef. Met mijn artikel kunnen mensen nieuwe informatie

krijgen over de verschillende screeningsmethodes om pre-eclampsie op te sporen. Ik ben ook trots en voldaan over het werk dat ik uitgevoerd heb.

2 Wetenschappelijk artikel

Zie bijlage B.

Relevantie voor de praktijk van de vroedvrouw

Deze bachelorproef biedt een meerwaarde aan vroedvrouwen om de vele vragen van patiënten te beantwoorden omtrent pre-eclampsie. Het is een vaak voorkomend pathologie waarmee alle vroedvrouwen mee in contact komen.

Deze literatuurstudie kan hierbij een beter inzicht geven om deze ingewikkelde pathologie beter te verstaan. De hoge prevalentie bewijst dat elke vrouw een risico heeft om een pre-eclamptische zwangerschap mee te maken. Het is namelijk de grootste oorzaak van maternele morbiditeit en mortaliteit in Westerse landen en brengt grote gevolgen voor de foetus teweeg zoals verminderde placenta doorbloeding, intra uteriene groei restrictie en mors in utero. Deze gevolgen duiden dat het vroegtijdig opsporen van deze ziekte van uiterst belang is en niet langer kan wachten.

Alhoewel vroedvrouwen de bloeddruk van zwangere vrouwen mogen meten, is het niet toegelaten om verdere screeningmethodes toe te passen zoals Doppler-, urine- of bloedonderzoeken. Toch is deze bachelorproef interessant wegens de belangrijke informatieve taak van de vroedvrouwen. Hiervoor is het gemakkelijk dat vroedkundigen verschillende screeningmethodes voor pre-eclampsie kunnen bespreken, analyseren en de voordelen hiervan kunnen aantonen. Daarmee is deze literatuurstudie een belangrijke informatiebron voor heel wat gezondheidsmedewerkers in deze sector.

Algemeen besluit

De resultaten van vele jaren onderzoek tonen ons vandaag waarom we de oorzaken en pathofysiologie van deze ziekte nog beter moeten verstaan. Pre-eclampsie blijkt een ziekte te zijn die nog moeilijk te verstaan is door het ingewikkelde ontstaan en de vele factoren die het beïnvloeden. Door een geringe of afwezigheid van transformatie van de spiraalarteriën ontstaat hypoxie. Dit zorgt voor een loslating van ontstekingsfactoren die een anti-angiogenese werking hebben die de situatie verergert. Desondanks het ingewikkeld ziektebeeld, werden stoffen onderzocht zoals Sflt-1 en sEng die gelinkt zijn aan de pathologische placentatie. Door middel hiervan werd het opsporen verholpen met screenings alvorens de symptomen ontstaan. Andere markers zoals de PIGF en PAPP-A en moderne technieken zoals de Doppler zorgen voor een betere bepaling van pre-eclampsie.

Screenen zorgt voor een betere opsporing van hoog risico zwangerschap en een betere opvolging en behandeling van deze vrouwen. Vroegtijdige behandelingen zoals aspirine kunnen opgestart worden en ziekenhuiskosten worden hiermee tevens verlaagd door onnodige opnames te verhinderen.

Alhoewel de kennis rond pre-eclampsie en screening snel toeneemt, blijkt dit nog niet genoeg te zijn om alle vrouwen te redden. Verdere onderzoeken zijn nodig om deze screeningsmethodes meer accuraat te maken en deze overall bruikbaar te maken, ook in ontwikkelingslanden.

Het verstaan van de pathologie van pre-eclampsie en de verschillende methodes om het opsporen bleek een fascinerend proces te zijn, verbonden aan veel verschillende luiken van de geneeskunde. Deze bachelorproef is ook een eerbetoon aan alle vrouwen die deze ziekte doorgemaakt hebben en aan alle onderzoekers die deze pathologie bestudeerd hebben en dit verder doen.

Literatuurlijst

Amghar, S. (2017). La pre-eclampsie et l(interet des biomarqueurs : synthese globale de la littérature. (Thesis). Geraadpleegd via [file:///C:/Users/Home/Downloads/P%20117%202017%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Home/Downloads/P%20117%202017%20(1).pdf)

Anatomische begrippen. (z.d.). Geraadpleegd via 13 april 2020 via <https://www.ronaldschulte.nl/anatomische-begrippen.html>

Antsaklis, P., Zacharias Fasoulakis, M. T., Diakosavvas, M., & Kontomanolis, E. N. (2019). Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus*, 11(6). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692091/>

ASN Kidney News. (2019, maart). First-Morning Versus Spot Urine to Assess Microalbuminuria. [persbericht]. Geraadpleegd via <https://www.kidneynews.org/kidney-news/findings/first-morning-versus-spot-urine-to-assess-microalbuminuria>

ASPREE Project News. (2017, October). Top Belgian hospital to offer pre-eclampsia screening free of charge. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.chu-brugmann.be/en/news/20171001-preeclampsia-ASPREE.asp>

Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F., Gaucherand, P., Dion, M., & Tsatsaris, V. (2018, november). Aspirine et prééclampsie. Geraadpleegd via <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498218304809>

Aziz, M., & Yadav, KS. (2016, 29 augustus). Pathogenesis of Atherosclerosis a Review. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <http://medical-clinical-reviews.imedpub.com/pathogenesis-of-atherosclerosis-a-review.pdf>

B.R.A.H.M.S PAPP-A krypto (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.brahms.de/products/prenatal-screening/products-assays/papp-a.html>

B.R.A.H.M.S PIGF krypto (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.brahms.de/products/prenatal-screening/products-assays/plgf-plus.html>

B.R.A.H.M.S sFlt-1 krypto (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.brahms.de/products/prenatal-screening/products-assays/sflt-1.html>

BCFI. (z.d.) Niet-maagsapresistente preparaten. Geraadpleegd via https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?frag=6452&trade_family=2220

Bendrell, B. (2014, 12 december). Hypertension arterielle chez la femme enceinte. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <file:///C:/Users/Home/Downloads/P20143359.pdf>

Bevolkingsonderzoek.be (z.d.). Betrouwbaarheid van onderzoeken of testen. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.bevolkingsonderzoek.be/nl/betrouwbaarheid-van-onderzoeken-of-testen>

Bloeddruk. (2010, 7 april). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.gezondheidsnet.nl/hart-en-vaatziekten/bloeddruk>

Bolin, M. (2012). *Pre-eclampsia–Possible to Predict?: A Biochemical and Epidemiological Study of Pre-eclampsia* (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis). Geraadpleegd via <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:563136/FULLTEXT01.pdf>

Briggs, G., & Freeman, R. (2015). *Drugs in Pregnancy and lactation*. (10de editie). (eBook), Philadelphia, Verenigde Staten: Wolters Kluwer. Geraadpleegd op 27 april via http://gynecology.sbmu.ac.ir/uploads/4_5933795622082576774.pdf

Burton, G., Redman C., Roberts, J., & Moffett, A. (2019, 15 juli). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l2381.long>

Calciumgluconaat (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/calciumgluconaat>

Campos, A., Machado, A. P., Martins, H., Pais, M. S. J., Érsek, K., & Lopes, N. (2019). sFlt-1/PIGF no diagnóstico preditivo de pré-eclâmpsia: estudo de impacto económico em Portugal. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 13(2), 82-90. Geraadpleegd via http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302019000200003

Chin, T., & Sharma, G. (2017, 11 augustus). Pediatric Pulmonary Hypoplasia. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://emedicine.medscape.com/article/1005696-overview#showall>

Chotayaporn, T., Kasitanon, N., Sukitawut, W., & Louthrenoo, W. (2011). Comparison of proteinuria determination by urine dipstick, spot urine protein creatinine index, and urine protein 24 hours in lupus patients. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 17(3), 124-129. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441821>

Collectie van midstream urine. (z.d.). Geraadpleegd via <https://www.lbslab.be/sites/default/files/LBS%20Werkwijze%20midstream%20urine%20collectie.pdf>

Couck, P. (2017, juli). Nieuwe ontwikkelingen. *CRI actueel*. Geraadpleegd via https://www.cri.be/sites/default/files/cri_actueel_4.pdf

De Keersmaecker, B. (2009, 10 december). *Pre-eclampsia*. KULeuven Kulak, Kortrijk. Geraadpleegd op 20 februari 2020 via <https://www.kuleuven-kulak.be/nl/faculteiten/geneeskunde/symposium/archief/pre-eclampsia.pdf>

Dekker, N., Goemas, R., Neirinckx, J., Seuntjens, L., & Smets, K. (2015, mei). Zwangerschapsbegeleiding. Geraadpleegd 13 april 2020 via https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20Zwangerschapsbegeleiding_0.pdf

DGGG, OEGGG, & SGGG. (2019, maart). Leitlinienprogramm. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf

Diguisto, C., Le Gouge, A., Piver, E., Giraudeau, B., & Perrotin, F. (2013). Second-trimester uterine artery Doppler, PlGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenatal diagnosis*, 33(11), 1070-1074. Geraadpleegd via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.4198>

Doppleronderzoek van de bloedvaten (2019, 30 oktober). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/doppleronderzoek-van-de-bloedvaten>

Endotheel (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ensie.nl/betekenis/endotheel>

Endothelial Dysfunction. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/endothelial-dysfunction>

ENG elisa kit (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.mybiosource.com/eng-human-elisa-kits/endoglin/703511>

Favre, R., Weingertner, A.S., & Nisand, I. (2010, 10 december). Extrait des mises à jour en gynécologie médicale Volume 2010. Geraadpleegd op 2020 via http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GM_119_favre.pdf

Fetal membranes and placenta (z.d). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <http://www.embryology.ch/dutch/fplacenta/planmodpl01.html>

FIGO (z.d.). Geraadpleegd op 13 april via <https://www.figo.org/preeclampsia-guidelines>

Flint, E. J., Cerdeira, A. S., Redman, C. W., & Vatish, M. (2019). The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 98(6), 700-707. Geraadpleegd via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13540>

Foidart, J. M., Munaut, C., Chantraine, F., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2010). Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 35(6), 680-687. Geraadpleegd via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.7621>

Fox, R., Kitt, J., Leeson, P., Aye, C. Y., & Lewandowski, A. J. (2019). Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1625. Geraadpleegd via [file:///C:/Users/Home/Downloads/jcm-08-01625%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Home/Downloads/jcm-08-01625%20(1).pdf)

GI-taek, P. (2017, 14 december). More accurate diagnosis of preeclampsia possible. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=2120>

Guessous, I., Eap, C., & Bochud, M. (2014, 5 augustus). Blood Pressure in Relation to Coffee and Caffeine Consumption. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-014-0468-2>

Gyselaers, W., Jonckheer P., Ahmadzai, N., Ansari, M., Carville, S., Dworzynski, K., . . . , Stordeur, S. (2015). Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248As_aanbevolen_onderzoeken_zwangerschap_Synthese.pdf

Gyssels, J. (2016). Pre-eclampsie en tweelingen: is er een verband met zygositeit en chorioniciteit?. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/002/272/855/RUG01-002272855_2016_0001_AC.pdf

Haanstra, G., Meermands, H., Vekemans, J., & Vounckx, A. (2014). De rol van de vroedvrouw bij het impedantie cardiografie onderzoek ter opsporing van problemen van het hart- en vaatstelsel tijdens de zwangerschap (thesis). Geraadpleegd op 28 april via <http://doks.pxl.be/doks/do/files/FiSe8ab2a8214a61f553014a620069ba0fe9/Officieel%20deel%201.pdf;recordId=SEtd8ab2a8214a61f553014a620069ba0fe8>

Heeringa, J.D. (2010, 22 augustus). Angiogenese factoren in pre-eclampsie. Geraadpleegd op 13 april 2020 via http://fse.studenttheses.ub.rug.nl/9376/1/Biol_Bc_2010_JDHeeringa.pdf

Henderson, J., Thompson, J., Burda, B., Cantor, A., Beil, T., & Whitlock, E. (2017, April) *A systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. [E-booktype] Rockville, U.S.A.: Evidence Synthesis. Geraadpleegd via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447462/>

Henseler, L. (2009, mei). Bijzondere toepassingen van magnesium (1). Geraadpleegd op 28 april via <https://www.educatie-atrrium-innovations.nl/wp-content/uploads/2016/06/Bijzondere-toepassingen-van-Magnesium-1.pdfwhen>

HEPS. (2018, 22 juni). Pre-eclampsia, Leading Cause of Maternal Deaths at Mulaga National Referral Hospital. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.heps.or.ug/news/pre-eclampsia-leading-cause-maternal-deaths-mulago-national-referral-hospital>

Hill, M.A. (2020). Placenta – Maternal Decidua. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_-_Maternal_Decidua

Hoge Gezondheidsraad. (2017, juli). Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aampak van urineweginfecties tijdens de zorgverlening. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_889_def.pdf

Imdad, A., Jabeen, A., & Bhutta, Z. A. (2011). Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC public health*, 11(S3), S18. Geraadpleegd via <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-S3-S18>

Kalafat, E., Laoretti, A., Khalil, A., Da Silva Costa, F., & Thilaganathan, B. (2018, 12 januari). Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.19002>

KCE. (2017, 11 juli). Onze missie. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://kce.fgov.be/nl/content/wat-is-het-kce/onze-missie>

Khatum, T., Ansari, A., Hamid, I., Gupta, R., & Ahmad, P. (2017, juli). Oligohydramnios and Fetal Outcome: A Review. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via https://www.researchgate.net/publication/318794324_Oligohydramnios_and_Fetal_Outcome_A_Review

Kirkegaard, I., Ulbjerg, N., & Oxvig, C. (2010). Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 89(9), 1118-1125. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3109/00016349.2010.505639>

Korotkoff-toon (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.woorden.org/woord/Korotkoff-toon>

LaMarca, B. (2012, augustus). Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796355/#!po=51.9231>

Landgraf, J., Wishner, S. H., & Kloner, R. A. (2010). Comparison of automated oscillometric versus auscultatory blood pressure measurement. *The American journal of cardiology*, 106(3), 386-388. Geraadpleegd op 28 april via [https://www.ajconline.org/article/s0002-9149\(10\)00789-7/fulltext](https://www.ajconline.org/article/s0002-9149(10)00789-7/fulltext)

Lecarpentier, E., Viellefosse, S., Haddad, B., Fournier, T., Leguy, M.C., Guilbourdenche, J., & Tsatsaris, V. (2016, mei). Le facteur de croissance placentaire (PlGF) et son récepteur soluble (sFlt-1) au cours de la grossesse : physiologie, dosage et intérêt dans la prééclampsie. *Annales de biologie Clinique*, volume 74 (artikel). Geraadpleegd via https://www.jle.com/download/abc-307246-31343-le_facteur_de_croissance_placentaire_plgf_et_son_recepteur_soluble_sflt_1_au_cours_de_la_grossesse_physiologie_dosage_et_intere-joline.cattrysse-u.pdf

Lee Adamson, S. (2014, November). sFLT1 in preeclampsia: trophoblast defense against a decidual VEGFA barrage? (artikel). Geraadpleegd via <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/78000/78532/JCI78532.v2.pdf>

Luewan, S., Teja-Intr, M., Sirichotiyakul, S., & Tongsong, T. (2018). Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore medical*

journal, 59(1), 55. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778261/>

Lyall, F., Robson, S., & Bulmer, J. (2013, 13 september). Spiral Artery Remodeling and Trophoblast Invasion in Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892>

Martillotti, G., Boulvain, M., Landau, R., & Pechère-Bertschi, A. (2009). La prééclampsie : un nouveau facteur de risque de maladies cardiovasculaire et rénale?. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-216/La-preeclampsie-un-nouveau-facteur-de-risque-de-maladies-cardiovasculaire-et-renale>

Martin, C., & McGrath, B. (2013, 18 mei). White-coat hypertension. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.12114>

Miller, E. C., Cao, H., Wen, S. W., Yang, Q., Lafleche, J., & Walker, M. (2010). The risk of adverse pregnancy outcomes is increased in preeclamptic women who smoke compared with nonpreeclamptic women who do not smoke. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(4), 334-e1. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937810006071>

Moro, C. (2010, 4 maart). Place de la bandelette urinaire en medecine generale dans le cadre du depistage de la proteinurie chez le sujet a risque : a propos de 128 cas. (Thesis) Geraadpleegd via http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2010_MORO_CELINE.pdf

Moslemi Zadeh, N., Naghshvar, F., Peyvandi, S., Gheshlaghi, P., & Ehetshami, S. (2012). PP13 and PAPP-A in the first and second trimesters: predictive factors for preeclampsia?. *ISRN obstetrics and gynecology*, 2012. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778981>

Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R., Charleston, J., Gaillard, T., Misra, S., . . . , Wright, J. (2019, 4 maart). Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. Geraadpleegd op 27 april 2020 via <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYP.0000000000000087>

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (2011). Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Geraadpleegd via <https://docplayer.nl/4429-Hypertensieve-aandoeningen-in-de-zwangerschap.html>

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (2012, 7 maart). Preventie van maternale mortaliteit en ernstige maternale morbiditeit. Geraadpleegd via <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Preventie-van-Maternale-Mortaliteit-en-Ernstige-Maternale-Morbiditeit-2.0-07-03-2012.pdf>

Nekplooiemeting (2019, 2 december). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.mariamiddelares.be/nl/zorgaanbod/behandelingen-en-testen/nekplooiemeting>

Niet-invasieve prenatale test (NIPT) om Downsyndroom (trisomie 21) op te sporen. (2015, september). Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.gezondheid.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=15477

Noori, M., Donald, A.E., Angelakopoulou, A., Hingorani, A.D., & Williams, D.J. (2011, 13 september). Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644016>

Okwundire, A., Atalabi, O., & Ezenwugo, U. (2019, 4 oktober). The use of uterine artery Doppler indices for prediction of pre-eclampsia in Port-Harcourt, Nigeria. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <http://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2019;volume=26;issue=4;spage=223;epage=229;aulast=Okwudire>

Oligohydramnion. (z.d.). Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://nl.mimi.hu/geneeskunde/oligohydramnion.html>

Ontsteking (z.d.) Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ofa-bamberg.com/nl/kennis/ziektebeelden/ontsteking/>

Oujo, B., Perez-Barriocanal, F., Bernabeu, C., & M Lopez-Novoa, J. (2013). Membrane and soluble forms of endoglin in preeclampsia. *Current molecular medicine*, 13(8), 1345-1357. Geraadpleegd via <https://digital.csic.es/bitstream/10261/135800/1/Oujo%20et%20al%20Postprint%20Current%20Molecular%20Medicine%202013.pdf>

Oxvig, C. (2015). The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of cell communication and signaling*, 9(2), 177-187. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458251/>

Palmer, K. R., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2017). Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and

diagnosis. *Mhr: Basic science of reproductive medicine*, 23(2), 69-78. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://academic.oup.com/molehr/article/23/2/69/2706017>

Park, H. J., Kim, S. H., Jung, Y. W., Shim, S. S., Kim, J. Y., Cho, Y. K., ... & Cha, D. H. (2014). Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, 14(1), 35. Geraadpleegd via <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-35#Tab3>

Park, H. J., Shim, S. S., & Cha, D. H. (2015). Combined screening for early detection of preeclampsia. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/8/17952/htm>

Pedroso, M. A., Palmer, K. R., Hodges, R. J., da Silva Costa, F., & Rolnik, D. L. (2018). Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, 40(05), 287-293. Geraadpleegd via <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1660777.pdf>

Peixoto, A. B., Caldas, T. M. R. D. C., Barros, J. J. A., Tonni, G., Lima, A. B. R., Carvalho, F. H. C., ... & Araujo Júnior, E. (2016). Reference ranges for the uterine arteries Doppler and cervical length measurement at 11–13 (+ 6) weeks of gestation in a Brazilian population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(18), 2909-2914. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.gfmer.ch/Endo/Fellows_11/Pdf/Doppler_pregnancy.pdf

Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2014). Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology international*, 2014. Geraadpleegd via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127237/>

Prenatale screening (z.d.). Geraadpleegd via 13 april 2020 via http://www.mznl.be/sites/default/files/brochures/prenatale_screening.pdf

Résimont, G., Gadisseur, R., Dubois, B., Krzesinski, J. M., Cavalier, E., & Delanaye, P. (2018). Bandelette urinaire positive pour une recherche de protéinurie: correspondance avec un résultat quantitatif sur échantillon. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(5), 340-341. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725518303638>

Rolnik, D., Wright, D., Poon, L., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C, . . . , Nicolaides, K. (2020). ASPRE trial: Aspirin from 12 weeks. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://fetalmedicine.com/research/randomized-trials/prevention-of-preeclampsia>

Romero, D., O'Neill, C., Terzic, A., Contois, L., Young, K., Conley, B. A., ... & Vary, C. P. (2011). Endoglin regulates cancer–stromal cell interactions in prostate tumors. *Cancer research*, 71(10), 3482-3493. Geraadpleegd via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096740/>

Rosholm, J. U., Arnspang, S., Matzen, L., & Jacobsen, I. A. (2012). Auscultatory versus oscillometric measurement of blood pressure in octogenarians. *Blood pressure*, 21(5), 269-272. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22545576>

Ross, M., & Smith, C. (2020, 13 februari). Fetal Growth Restriction. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>

Santibanez, J. F., Pérez-Gómez, E., Fernandez-L, A., Garrido-Martin, E. M., Carnero, A., Malumbres, M., ... & Bernabéu, C. (2010). The TGF- β co-receptor endoglin modulates the expression and transforming potential of H-Ras. *Carcinogenesis*, 31(12), 2145-2154. Geraadpleegd via <https://digital.csic.es/bitstream/10261/38836/4/The%20TGF%20co-receptor.pdf>

Schlembach, D., Hund, M., Schroer, A., & Wolf, C. (2018). Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC health services research*, 18(1), 603. Geraadpleegd via <https://link.springer.com/article/10.1186/s12913-018-3406-1>

Screening (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.cultureelwoordenboek.nl/levenswetenschappen/screening>

Shiel, W. (2018, 27 december). Medical definition of Placenta. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4918>

Specimen collection 2. (2017, 10 juli). Geraadpleegd via 13 april 2020 via <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/assessment-skills/specimen-collection-2-obtaining-a-catheter-specimen-of-urine-10-07-2017/>

Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., ... & Vatish, M. (2015). Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics &*

Gynecology, 45(3), 241-246. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369131/>

Surbek, D., Hodel, M., Baumann, M., & Lapaire, O. (2019, 2 december). Utilisation du test Flt-1/PIGF dans le diagnostic de la pré-éclampsie. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/67_F_Diagnostik_Praeeklampsie.pdf

Swart, S. (2016) Maternaal serum PAPP-A als diagnostische voorspeller voor groeivertraging tijdens de graviditeit. (Scriptie). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <http://scripties.umcg.eldoc.ub.rug.nl/FILES/root/geneeskunde/2016/SwartS/SwartS.pdf>

Talon, M., Physiopathologie de la pré-éclampsie : état des lieux des connaissances actuelles : étude bibliographique. [Thesis]. Geraadpleegd via <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01464945/document>

Tarasevičienė, V., Grybauskienė, R., & Mačiulevičienė, R. (2016). sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics. *Medicina*, 52(6), 349-353. Geraadpleegd via <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X16300891>

Tasta, O. (2019, 12 april). Evaluation de la valeur pronostique du ratio sFlt-1/PIGF en cas de pré-éclampsie avéré. (Thesis) Geraadpleegd via <http://thesesante.univ-tlse.fr/2625/1/2019TOU31535.pdf>

Taylor, R., Roberts, J., Cunningham, G., & Lindheimer, M. (2014, 28 augustus) *Chesley's, Hypertensive Disorders in Pregnancy* [E-booktype] Elsevier, België: Fourth Edition. Geraadpleegd via <https://books.google.be/books?id=eSCOAwAAQBAJ&pg=PA231&lpg=PA231&dq=specificity+sensitivity+sEng&source=bl&ots=GL2Yu4oq7J&sig=ACfU3U1SMZUIEsmwN3Qa0HgoPL7BAvjJ2Q&hl=nl&sa=X&ved=2ahUKEwj6-sCsn8foAhUCLewKHwIA3YQ6AEwDXoECAwQLA#v=onepage&q=specificity%20sensitivity%20sEng&f=false>

Te kort aan groeihormoon en de gevolgen daarvan (z.d.). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/179290-tekort-aan-groeihormoon-en-de-gevolgen-daarvan.html>

Tercanli, S., Surbek, D., Lapaire, O., Vial, Y., Hodel, M., Burkhardt, T., . . . , Mosimann, B. (2019, 10 februari). Spécification des risques de prééclampsie au 1^{er} trimestre. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/57_franz_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf

Teva. (2016, 7 juli). Magnesiumsulfaat. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h51948_smpc.pdf

Thilaganathan, B., & Kalafat, E. (2019). Cardiovascular system in preeclampsia and beyond. *Hypertension*, 73(3), 522-531. Geraadpleegd via <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>

Tremolieres, L. (2014, 4 september). Etude des dopplers utérins au premier trimestre de la grossesse : comparaison de deux voies d'abord. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01060910/document>

U.S. Preventive Services Task Force. (2018, 15 januari). Summary of Recommendation and Evidence. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.aafp.org/afp/2018/0115/od1.html>

Uitslagen en testeigenschappen. (2012, 2 november). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeken-en-screeningen/screening-theorie/uitslagen-en-testeigenschappen>

Urgert, M., (2013, 2 juli) De waarde van Dopplersonderzoek van de arteria uterina en arteria umbilicalis in het tweede trimester van de bedreigde zwangerschap. (scriptie) Geraadpleegd via <http://scripties.umcg.eldoc.ub.rug.nl/FILES/root/geneeskunde/2013/UrgertM/UrgertM.pdf>

UZA. (2020, 9 maart). Pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.uza.be/behandeling/pre-eclampsie-zwangerschapsvergiftiging>

UZGent (2020). 24 Uursurine verzamelen. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.uzgent.be//nl/home/Lists/PDFs%20patienteninformatiefolders/24-uurs-urine.pdf>

Van Drongelen, J. (2015, 3 april). Pre-eclampsie. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <https://link.springer.com/article/10.1007/s12414-015-0019-z>

Van Gelder, T. (2010, september). Beelden van de mens, Embryologie. Geraadpleegd op 22 februari 2020 via <http://tomvangelder.antrovista.com/pdf/embryologie.pdf>

Van Rijn, B.B., Brouwers, L., Volgelvang, T.E., Nikkels, P.G.J., & Franx, A. (2019, mei). De zwangerschap als stresstest voor spiraalarteriën. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.kennispoort-verloskunde.nl/wp-content/uploads/2019/07/De-zwangerschap-als-stresstest-voor-spiraalarterien.pdf>

Van Tellingen, A. (2014). Obstetrische nefrologie. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://cvgk.nl/legacy/blog/bestanden/7996b635575393442341250-02-Van-Tellingen.pdf>

Vatish, M., Strunz-McKendry, T., Hund, M., Allegranza, D., Wolf, C., & Smare, C. (2016). sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(6), 765-771. Geraadpleegd via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.15997>

Verbeek, J.H.W., Franx, A. (2015, februari). Pre-eclampsie. *Nederlands Tijdschrift voor de Tandheelkunde. Volume 122*. Geraadpleegd via [file:///C:/Users/Home/Downloads/pre_eclampsie%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Home/Downloads/pre_eclampsie%20(2).pdf)

Verbeurgt, L., Chantraine, F., De Marchin, Minon, J.-M., & Nisolle, M. (2017). L'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF dans la prééclampsie : une analyse rétrospective monocentrique (artikel). Geraadpleegd via <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/213244/1/04%20gen%20VERBEURGT%20Preeclampsie%20%286%29.pdf>

Verdonk, K., Visser, W., Steegers, E. A., Kappers, M. H., Jan Danser, A. H., & Van Den Meiracker, A. H. (2011). STAND VAN ZAKEN-Nieuwe inzichten in Pathogenese van pre-eclampsie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155(16), 742. Geraadpleegd op 28 april via <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuwe-inzichten-pathogenese-van-pre-eclampsie/abstract>

Verhaag, E. (2009, juli). *Pre-eclampsie*. Rijksuniversiteit Groningen, Groningen. Geraadpleegd op 20 februari 2020 via http://fse.studenttheses.ub.rug.nl/8571/1/Biol_Bc_2009_EMVerhaag.pdf

Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., ... & Denk, B. (2014). New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*, 63(2), 346-352. Geraadpleegd via

https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

Viridis, A., Giannarelli, C., Neves, M.F., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette smoking and hypertension. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550499>

VVOG. (z.d.). Richtlijnen. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.vvog.be/richtlijnen>

WHO (z.d.). Screening. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>

WHO. (2011, 1 oktober). WHO recommendation on low-dose acetylsalicylic acid (aspirin) for pre-eclampsia prevention in high-risk women. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-low-dose-acetylsalicylic-acid-aspirin-pre-eclampsia-prevention-high-risk-women>

WHO. (2019, 17 september). Calcium supplementation during pregnancy to reduce the risk of pre-eclampsia. Geraadpleegd op 13 april 2020 via https://www.who.int/elena/titles/calcium_pregnancy/en/

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . , Dominiczak, A. (2018, 3 september). Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>

Wright, A., Guerra, L., Pellegrino, M., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2016). Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47(6), 762-767. Geraadpleegd op 13 april 2020 via <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.15849>

Bijlagen

Bijlage A: Richtlijnen voor de auteurs. Gunaïkeia.

Bijlage B: Praktijkgedeelte, wetenschappelijk artikel.

Bijlage C: Toestemming van de externe promotor tot het vermelden van hun naam op de bachelorproef.

Bijlage D: Toestemming van de interne promotor tot het vermelden van hun naam op de bachelorproef

Bijlage A: Richtlijnen voor de auteurs. Gunaïkeia.



reflexion
medical network

Reflexion Medical Network s.a.
Varenslaan 6,
1950 Kraainem

Tel: 02/785.07.20
Fax: 02/731.33.55
E-mail: gunaïkeia@rmnet.be



GUNAïkeia

RICHTLIJNEN VOOR DE AUTEURS

Het insturen van een handschrift houdt in dat de auteur:

- verantwoordelijk blijft voor de inhoud;
- aan de NV Reflexion Medical Network (RMN) het recht toezeft om de tekst te laten verschijnen in een of meerdere door RMN uitgegeven tijdschriften;
- akkoord gaat om het handschrift voor te leggen aan de leden van de redactie en/of adviesraad; voorstellen voor eventuele wijzigingen worden aan de auteur voorgelegd;
- het handschrift niet heeft ingestuurd bij een ander Belgisch tijdschrift.

De handschriften worden in het Nederlands of in het Frans geschreven.

- 1 | De lengte van de tekst** zal, tenzij anders overeengekomen (b.v. State of the Art), maximaal 16.000 tekens (spaties inbegrepen) bedragen (4 tot 6 A4-bladen, enkele tussenregels). Teksten die deze grens overschrijden, kunnen door de redactie worden ingekort of als twee afzonderlijke delen gepubliceerd worden. Iedere tekst zal vergezeld zijn van een beknopte **samenvatting (max. 2.000 tekens) en referenties (max. 30)**.
- 2 | Titels** mogen vet, schuin en/of **onderlijnd** getypt worden, maar niet in hoofdletters.
- 3 | Alle gebruikte afkortingen** moeten voluit geformuleerd worden bij de eerste vermelding in de tekst (tussen haakjes).
Voorbeeld: *SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) of: Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)*
- 4 |** Indien mogelijk **worden de teksten geïllustreerd** (zwart/wit of kleur) met tabellen, grafieken, figuren, foto's, radiografieën... Gekleurde illustraties worden aangemoedigd.
De illustraties worden genummerd en gerefereerd, en hebben een duidelijke legende. In de tekst wordt naar de illustraties verwezen door vermelding van hun aard en nummer (tussen haakjes).
Voorbeeld: ... (Figuur 1), ... (Tabel 3).
- 5 | De literatuurlijst** mag niet meer dan 30 referenties bevatten. **Deze worden genummerd in de volgorde waarin zij in de tekst verschijnen.** Zij worden opgesteld naar de norm van *Index Medicus*. Vermeld alle **auteurs** wanneer er zes of minder zijn; zijn er zeven of meer auteurs, worden de eerste drie vermeld gevolgd door 'et al.'. Voor de **naam van het tijdschrift** wordt de officiële internationale afkorting gebruikt.
Voorbeelden:
1. Rohr J, Kittner SJ, Feaser BR, et al. Traditional risk factors and stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996;53:603-7.
2. Brewer TG, Peggins JO, Grate SJ, et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88 (Suppl 1):S33-S36.

In de tekst zelf wordt **naar de literatuur verwezen** door het vermelden van het referentienummer (tussen haakjes).
Voorbeelden: ... (3), ... (4, 7, 16), ... (7-10).
- 6 |** Indien de **auteurs** verbonden zijn aan een ziekenhuis of een instelling, zal voor elke auteur (naam + voornaam volledig), de naam van het ziekenhuis of de instelling, alsook deze van de dienst, departement, eenheid, ... vermeld worden.
- 7 |**
 - De handschriften worden ingestuurd of per e-mail.
 - Illustraties zullen aan de volgende vereisten voldoen: formaat JPEG – afmetingen minimaal 8 x 8cm – resolutie minimum 300dpi.

Bijlage B: Praktijkgedeelte, wetenschappelijk artikel:

Screening van pre-eclampsie: Wanneer kan moderne technologie helpen bij het opsporen van een eeuwenoude ziekte

Joline Cattrysse, student vroedkunde Artevelde Hogeschool
Bart De Keersmaecker, AZ Groeninge Kortrijk
UZ Leuven

Pre-eclampsie is een ernstige pathologie specifiek aan de mens met als etiologie een afwijkende placentatie. Pre-eclampsie is moeilijk vroeg te diagnosticeren is door een ingewikkeld ziektebeeld en de laattijdige opkomst van klinische symptomen. Een bepaling van risicopatiënten met behulp van screeningsmethodes zouden hierbij een grote meerwaarde kunnen bieden op zowel medisch en economisch vlak.

Pre-eclampsie

Pre-eclampsie (PE) komt voor bij 5 tot 8 % van de zwangere vrouwen (1). Reeds 4 000 jaar geleden werd deze pathologie reeds beschreven en nog steeds verantwoordelijk voor 63 000 maternale en 500 000 foetale mondiale sterftes per jaar (2).

De ziekte wordt per definitie gekenmerkt als hypertensie met waarden superieur aan 140/90 mmHg en proteïnurie van meer dan 300mg/24u vanaf 20 weken zwangerschap bij eerder normotensieve vrouwen. Klinisch kunnen er oedeemvorming, epigastrische pijn, hoofdpijn en scotomen ontstaan wijzend op ernstige PE (3).

Bij early-onset pre-eclampsie verschijnen symptomen voor de 34^{ste} week. Verschijnen deze ernstig spreken we over late-onset PE.

Het maternale morbiditeitsgehalte stijgt ook wegens pre-eclampsie. Latere cardiovasculaire complicaties zijn een bekend gevolg van de ziekte. Tevens heeft een moeder dan 7 keer meer kans om een ischemische aanval mee te maken (3).

Risico Factoren

- Nullipara
- Vrouw >40 jaar
- Voorgeschiedenis van pre-eclampsie
- Meerling zwangerschap
- Nieraandoening
- Overgewicht/ obesitas
- Diabetes (mellitus of gravidarium)
- Chronische hypertensie

> Pathofysiologie

Bij een pre-eclamptische zwangerschap heeft de transformatie van de spiraalarteriën slechts plaats in de decidua en niet in het myometrium. Hierbij behouden de diepgaande arteriën hun musculo-elastische wand en bewaren ze hun gebruikelijk diameter van 50 µm. Bij fysiologische zwangerschappen evolueert deze diameter tot 500 µm (4).

Als gevolg ontstaat er een placentaire stress en hypoxie die een ontstekingsreactie met zich meebrengt. Hierdoor worden angiogeneseremmers en ontstekingsfactoren, namelijk soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) en soluble endoglin (sEng), vrijgelaten. In combinatie met de veranderde hemodynamiek

ontwikkelt zich een endotheliale dysfunctie en worden organen zoals de nieren beschadigd. Proteïnurie, een belangrijk kenmerk van pre-eclampsie, is het gevolg hiervan (5).

Screeningsmethodes

> Doppler

De graad van remodellering van de spiraalarteriën is te bepalen door een Doppleronderzoek. Hierbij wordt een bloedstroomsnelheidsprofiel aangemaakt dat de hoeveelheid bloedtoevoer weergeeft. Een transabdominale Doppler is mogelijk tijdens de volledige zwangerschapsduur terwijl een vaginale Doppler beperkt wordt tot de eerste trimester en niet veel later wordt aanbevolen wegens vals-negatieve waarden.

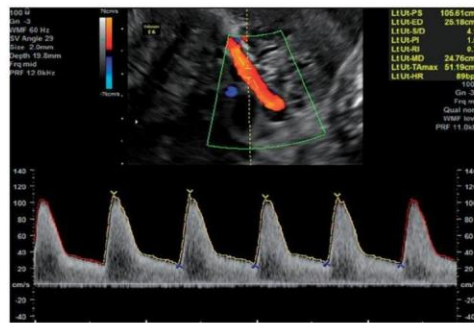
Bij het opsporen van pre-eclampsie zijn vooral notch en de Pulsatility Index van belang. Een notch is voornamelijk fysiologisch tot 22 weken maar zijn aanwezigheid na deze termijn wijst veelal op een pathologisch aanpassing van de spiraalarteriën. Een verhoogd PI boven de 90^{ste} percentiel wijst tevens op een verhoogde vatenweerstand. Deze patiënten behoren dan bij de risicogroep (6,7).

> PAPP-A

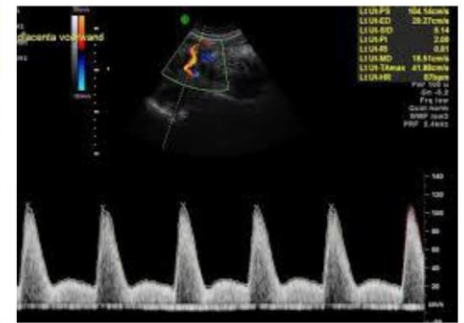
Tijdens de zwangerschap wordt Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A), een glycoproteïne, voortdurend aangemaakt door de placenta. De waarden verdubbelen elk drie à vier dagen in het eerste trimester wat maakt dat de interpretatie ervan sterk afhankelijk is van de zwangerschapsweek. Bij pre-eclampsie bestaat er een verlaagde aanmaak door de verminderde trofoblast invasie. Lage PAPP-A waarden zouden hierdoor een voorspeller kunnen zijn van PE. De onderzoeken geven veelbelovende resultaten voor een screening in het

Notch: Spontane snelheidsdaling van de bloedstroom, te herkennen door een inkeping in het bloedstroomsnelheidsprofiel

Pulsatility Index (PI): Verschil tussen maximale en minimale bloeddorstroomsnelheid gedeeld door de gemiddelde snelheid



Fysiologische arteria uterina abdominale Doppler (10)



Pre-eclampsische abdominale Doppler met notch (11)

eerste trimester. Na het eerste trimester blijken pre-eclampsie screenings met PAPP-A slechts weinig tot niet betrouwbaar te zijn (8).

> sFlt-1 en PlGF

- sFlt-1 is een glycoproteïne met een angiogenese remmende factor. Het komt vrij door hypoxie van de placenta en belemmert verdere vatengroei.
- Placental Growth Factor (PlGF) is eveneens een glycoproteïne maar met een pre-angiogenese factor. Het speelt een belangrijke rol bij de vasculair ontwikkeling van de placenta (9).

De werking van PlGF wordt verstoord door sFlt-1 met als gevolg een gebrek aan evenwicht tussen deze twee stoffen. Hierbij stijgt sFlt-1 terwijl PlGF daalt. De sFlt-1/PlGF ratio kan hiermee gebruikt worden om pre-eclampsie op te sporen vanaf het tweede trimester.

In het eerste trimester zijn de sFlt-1 waarden niet voldoende om de ratio te gebruiken. Hierdoor wordt er in die periode enkel de PlGF waarden gebruikt (10).

> sEng

sEng is een glycoproteïne dat uitgescheiden wordt door de placenta bij hypoxie. Het is in staat om de Transforming Growth Factor- β te controleren. Deze laatste is een stof die, afhankelijk van zijn omgeving, een pro- of anti-angiogenese effect kan hebben. sEng speelt hierbij een belemmerende rol en zorgt voor een vertraagde vorming van nieuwe bloedvaten. Gestegen sEng waarden in het tweede of derde trimester in moederlijk bloed zouden eveneens een aanwijzing kunnen zijn op het ontwikkelen van pre-eclampsie (11).

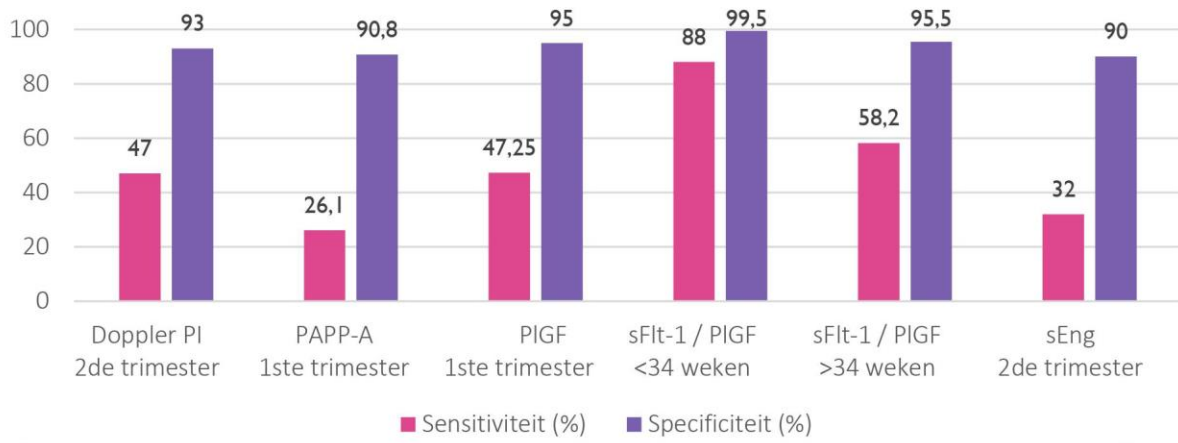
sFlt-1 / PlGF ratio

Early onset pre-eclampsie:

- < 38: geen PE in de komende week
- 38 – 85: verhoogde kans op PE in komend vier weken
- > 85: grote kans op PE in nabije toekomst

Late onset pre-eclampsie:

- < 38: geen PE in de komende week
- 38 – 110: verhoogde kans op PE in komend vier weken
- > 110: grote kans op PE in nabije toekomst



Economische impact

Pre-eclampsie brengt hoge ziekenhuiskosten met zich mee door lange opnames. De PRediction of short-term Outcome in preGNant wOmen with Suspected preeclampsia Study (PROGNOSIS) heeft in het Verenigd Koninkrijk een onderzoek gevoerd om het aantal opnames te verminderen met behulp van de sFlt-1/PIGF ratio. Hierbij werden enkel de vrouwen met vermoeden van pre-eclampsie opgenomen als hun sFlt-1/PIGF ratio hoger was dan 38 samen met een hypertensie lager dan 160/110 mmHg.

Conclusie was dat deze bijkomende testen voor een reductie van 56 % van de opnames zorgde. Rekening houdend met de screeningskosten, behandeling, consultaties, bloed- en urineonderzoeken betekende dat een besparing van £344 per patiënte. Naar schatting zou dit een besparing opleveren van £24 miljoen per jaar voor het Verenigd Koninkrijk (12).

Een gelijkaardig economisch onderzoek werd nog niet gevoerd in België maar studies in andere Europese landen, zoals Portugal en Duitsland, bevestigen gelijkaardige resultaten (13) (14).

Aspirine

Als risicopatiënten vroeg opgespoord worden met behulp van screeningsmethodes, kan er gestart worden met aspirine. Daarmee wordt de aanmaak van sFlt-1 en tromboxaan A2 (een vasodilerende factor) onderdrukt.

De World Health Organisation beveelt een dagelijkse inname van 75mg aspirine aan om pre-eclampsie te voorkomen startend voor de 20^{ste} week en liefst voor de 12^{de}. Om een bloedverdundingseffect te vermijden bij de bevalling moet de inname hiervan stoppen op 36 weken.

Gebruik in de praktijk

In België wordt het gebruik van bloeddrukmetingen als screeningsmethodes heel hard aangeraaden alsook, eerder echter in beperkte mate, het opsporen op proteinurie. Andere screeningsmethodes worden tot op heden niet in de klasieke richtlijnen opgenomen. Toch is het gebruik van Doppler in een beperkt aantal Belgische ziekenhuizen toegepast (15).

Heel wat andere landen zijn België voor bij het gebruik van screeningsmethodes om pre-eclampsie op te sporen. Zo hebben Duitsland, Zwitserland en Zuid-Korea al een terugbetaling ingevoerd bij de bepaling van de sFlt-1/PIGF ratio (16)

(17). In Duitsland en Zwitserland is de meerwaarde van het gebruik van een Doppler ook aangehaald in officiële document alhoewel momenteel nog niet terugbetaald (18).

Om de opsporing van pre-eclampsie efficiënter te maken blijkt een verdere ontwikkeling van deze screeningsmethodes en een mondiaal gebruik hiervan noodzakelijk.

Referenties

1. De Keersmaecker, B. *Pre-eclampsia*. KU Leuven Kulak, 2009, Kortrijk.
2. FIGO (z.d.).
3. Verhaag, E. *Pre-eclampsie*. Rijksuniversiteit Groningen, 2009, Groningen.
4. Van Rijn, B., Brouwers, L., Vogelvang, T.E., Nikkels, P.G.J., Franx, A. Kans op kransslagaderverkalking na pre-eclampsie, 2019.
5. Gysels, J. Pre-eclampsie en tweelingen: is er een verband met zygositeit en chorioniciteit?, 2016.
6. Tremolieres, L. Etude des dopplers utérins au premier trimestre de la grossesse : comparaison de deux voies d'abord, 2014.
7. Pedrosa, M. A., Palmer, K. R., Hodges, R. J., da Silva Costa, F., & Rolnik, D. L. Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, 40(05), 287-293, 2018.
8. Owig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of cell communication and signaling*, 9(2), 177-187, 2015.
9. Lecarpentier, E., Viellefosse, S., Haddad, B., et al. Le facteur de croissance placentaire (PIGF) et son récepteur soluble (sFlt-1) au cours de la grossesse : physiologie, dosage et intérêt dans la prééclampsie. *Annales de biologie Clinique*, volume 74, 2016.
10. Verbeurgt, L., Chantraine, F., De Marchin, Minon, J.-M., Nisolle, M. L'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF dans la prééclampsie : une analyse rétrospective monocentrique, 2017.
11. Ouja, B., Perez-Barriocanal, F., Bernabeu, C., & M Lopez-Novoa, J. Membrane and soluble forms of endoglin in preeclampsia. *Current molecular medicine*, 13(8), 1345-1357, 2013.
12. Vatis, M., Strunz-McKendry, T., Hund, M., Allegranza, D., Wolf, C., & Smare, C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(6), 765-771, 2016.
13. Campos, A., Machado, A. P., Martins, H., Pais, M. S. J., Érsek, K., & Lopes, N. sFlt-1/PIGF no diagnóstico preditivo de pré-eclâmpsia: estudo de impacto económico em Portugal. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 13(2), 82-90, 2019.
14. Schlembach, D., Hund, M., Schroer, A., & Wolf, C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PIGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC health services research*, 18(1), 603, 2018.
15. Gyselaers, W., Jonckheer P., Ahmadzai, et al. Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?, 2015.
16. DGGG, OEGGG, SGGG. Leitlinienprogramm, 2019.
17. GI-taek, P. More accurate diagnosis of preeclampsia possible, 2017.
18. Tercanli, S., Surbek, D., Lapaire, O., et al. Spécification des risques de prééclampsie au 1^{er} trimestre, 2019.

Bijlage C: Toestemming van de externe promotor tot het vermelden van hun naam op de bachelorproef.



Opleiding Bachelor in de
Vroedkunde Academiejaar 2019-
2020 3VRK31 Bachelorproef

Toestemming van de externe promotor tot het vermelden van hun naam op de bachelorproef

Naam student: Joline Cattrysse

Titel van de bachelorproef: Screening bij het opsporen van pre-eclampsie

Ik, De Keermeester Bart (naam en voornaam), externe promotor van deze bachelorproef, geef wel ~~of geen~~ (~~schr~~~~ap~~ ~~wat~~ ~~niet~~ ~~past~~) toestemming tot het vermelden van mijn naam in deze bachelorproef.

De student behoudt het recht om zijn/haar bachelorproef alsnog in te dienen op eigen verantwoordelijkheid.

Handtekening externe promotor:

Datum: ... 01/05/2020

Bijlage D: Toestemming van de interne promotor tot het vermelden van hun naam op de bachelorproef



Opleiding Bachelor in de
Vroedkunde Academiejaar 2019-
2020 3VRK31 Bachelorproef

**Toestemming/verzet van de interne promotor tot het vermelden van
hun naam op de bachelorproef**

Naam student: Joline Cattryse

Titel van de bachelorproef: Screening bij het opsporen van pre-eclampsie

Ik bevestig dat, Huysman Marijke, interne promotor van deze bachelorproef, geen expliciet verzet heeft aangetekend tot het vermelden van zijn/haar naam in deze bachelorproef.

De student behoudt het recht om zijn/haar bachelorproef alsnog in te dienen op eigen verantwoordelijkheid.

Handtekening student:

Datum: 1/05/2020