

## 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 maternelle 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<sup>ste</sup> week. Verschijnen deze ernstig spreken we over late-onset PE.

Het maternelle 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. Proteinurie, een belangrijk kenmerk van pre-eclampsie, is het gevolg hiervan (5).

## Screeningsmethodes

### > Doppler

De graad van remodelering 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.

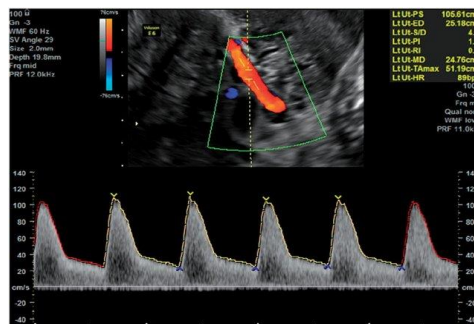
Bij het opsporen van pre-eclampsie zijn vooral notch en de Pulsatility Index van belang. Een notch is voornamelijk fysiologisch tot 22 weken maar zijn aanwezigheid na deze termijn wijst veelal op een pathologisch aanpassing van de spiraalarteriën. Een verhoogd PI boven de 90<sup>ste</sup> percentiel 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 PIGF

- sFlt-1 is een glycoproteïne met een angiogenese remmende factor. Het komt vrij door hypoxie van de placenta en belemmerd verdere vatengroei.
- Placental Growth Factor (PIGF) 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 PIGF wordt verstoord door sFlt-1 met als gevolg een gebrek aan evenwicht tussen deze twee stoffen. Hierbij stijgt sFlt-1 terwijl PIGF daalt. De sFlt-1/PIGF 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 PIGF 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- $\beta$  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 / PIGF ratio**

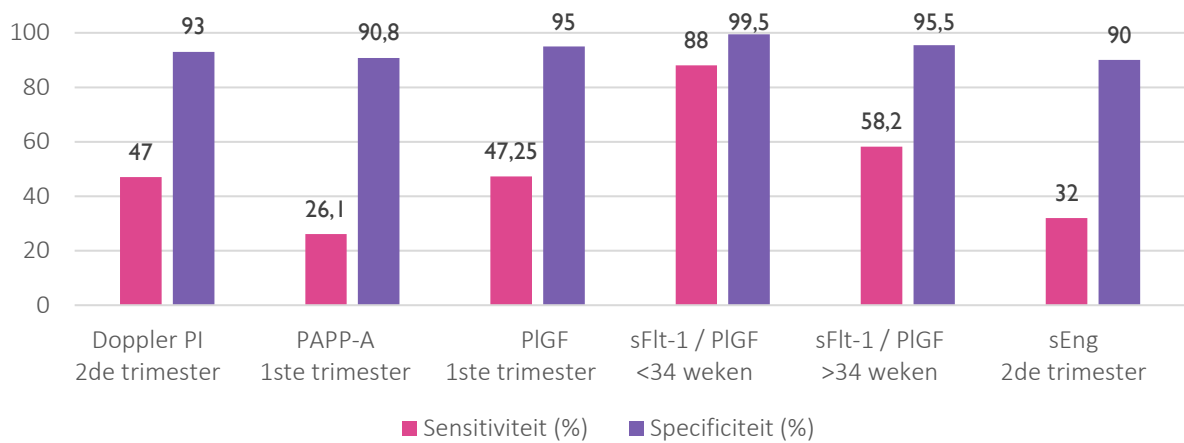
Early onset pre-eclampsie:

- < 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

Figuur 1: Betrouwbaarheid van de screeningsmethodes



## 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 toekomstige 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, bevestigden 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<sup>ste</sup> week en liefst voor de 12<sup>de</sup>. 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 proteïnurie. 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

- De Keersmaecker, B. *Pre-eclampsia*. KULeuven Kulak, 2009, Kortrijk.
- FIGO (z.d.).
- Verhaag, E. *Pre-eclampsie*. Rijksuniversiteit Groningen, 2009, Groningen.
- Van Rijn, B., Brouwers, L., Vogelvang, T.E., Nikkels, P.G.J., Franx, A. Kans op kransslagaderverkalking na pre-eclampsie, 2019.
- Gysseels, J. Pre-eclampsie en tweelingen: is er een verband met zygotiteit en chorioniciteit?, 2016.
- Tremolieres, L. Etude des dopplers utérins au premier trimestre de la grossesse : comparaison de deux voies d'abord, 2014.
- Pedroso, 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 Obstetria/RBGO Gynecology and Obstetrics*, 40(05), 287-293, 2018.
- Oxvig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of cell communication and signaling*, 9(2), 177-187, 2015.
- 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.
- Verbeurgt, L., Chantraine, F., De Marchin, M., Nisolle, M. L'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF dans la prééclampsie : une analyse rétrospective monocentrique, 2017.
- 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.
- Vatish, 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.
- 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.
- 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.
- Gyselaers, W., Jonckheer P., Ahmadzai, et al. Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?, 2015.
- DGGG, OEGGG, SGGG. Leitlinienprogramm, 2019.
- Gi-taek, P. More accurate diagnosis of preeclampsia possible, 2017.
- Tercanli, S., Surbek, D., Lapaire, O., et al. Spécification des risques de prééclampsie au 1<sup>er</sup> trimestre, 2019.