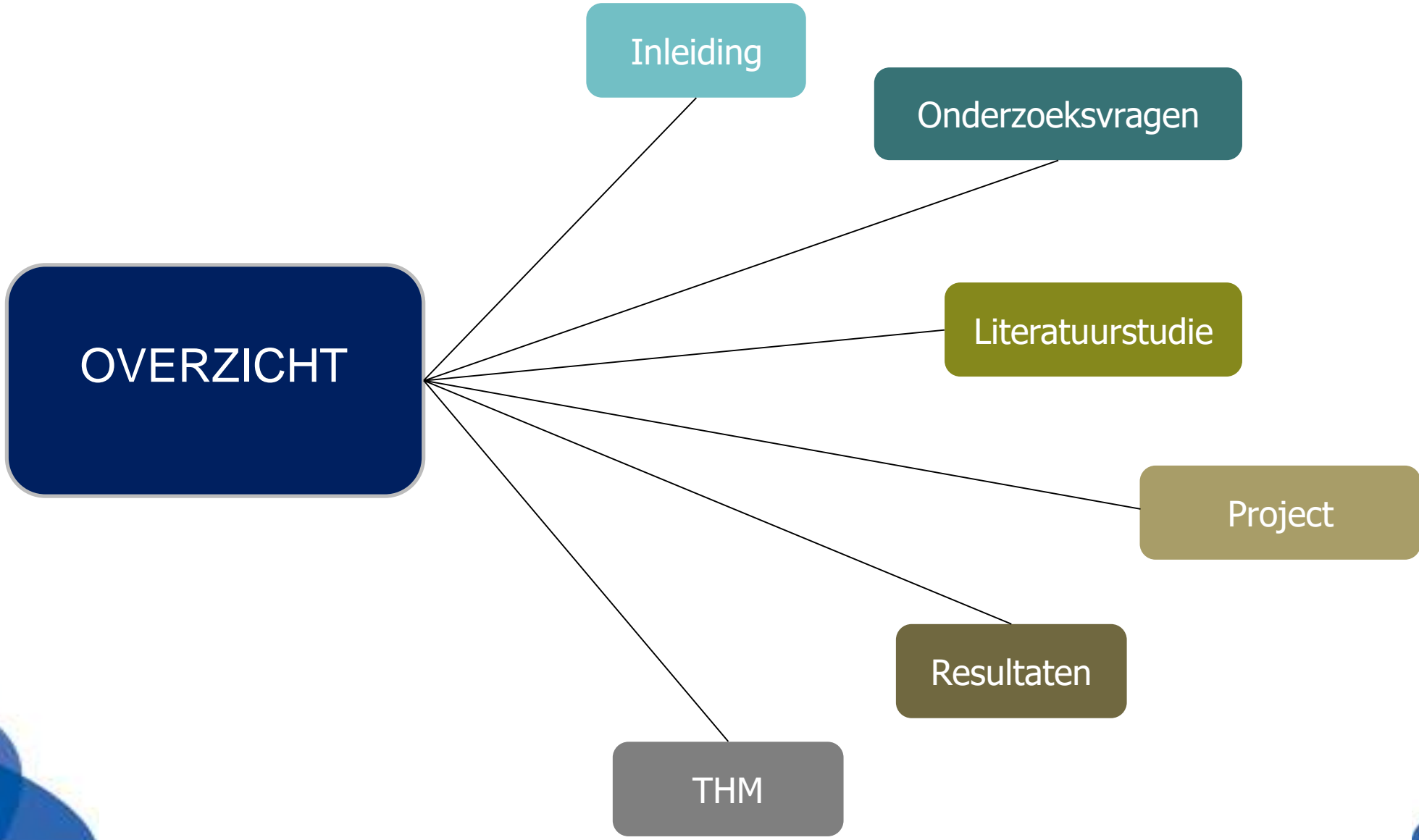


Zin en onzin van bepaling van pre-eclampsie parameters



Marth Briers
ApSO 1^{ste} jaar
Biochemie OLVZ Aalst
Supervisor: Dr. Apr. Inger Brandt



Definitie pre-eclampsie (PE)

- Hypertensie
 - Zwangerschapshypertensie (>20 w zwangerschap)
systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg
 - Chronische hypertensie (vóór zwangerschap)
- + één van volgende condities (>20 w zwangerschap)
 - Proteïnurie
EN/OF
 - Maternale orgaandysfunctie

Definitie pre-eclampsie (PE)

- Maternale orgaandysfunctie
 - Nierinsufficiëntie (serum creatinine ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$)
 - Hepatische dysfunctie (gestegen transaminase: ALT of AST >40 IU/L)
 - Neurologische complicaties (beroerte, verwardheid, hyperreflexie met clonus, ernstige hoofdpijn, blindheid, persisterend scotoom)
 - Hematologische complicaties (BPL $<150\ 000/\mu\text{L}$, diffuse intravasale stolling of hemolyse)

Prevalentie PE

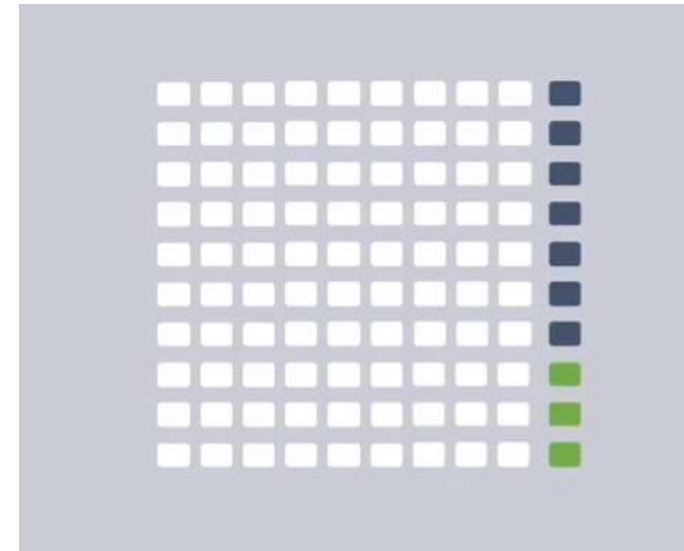
- 10% vertoont symptomen van PE
- 3% ontwikkelt PE



Substantiële maternale en foetale/neonatale mortaliteit en morbiditeit

- PE oorzaak van:
 - 15% van premature geboortes
 - 42% van overlijden moeder tijdens bevalling

Van alle zwangere vrouwen met symptomen, ontwikkelt 70% GEEN pre-eclampsie



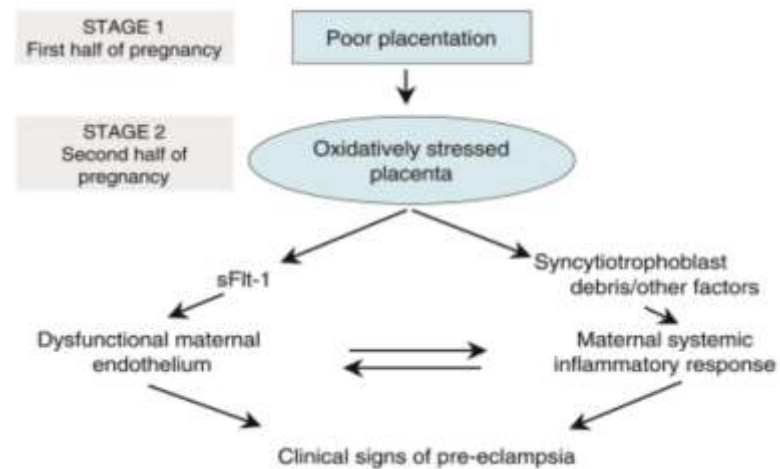
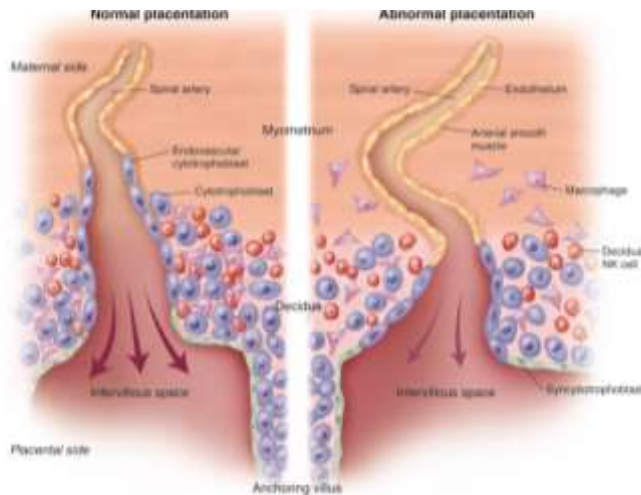
Behandeling PE

- Geboorte is enige oplossing
→ Afweging: zwangerschapsduur vs. conditie moeder en kind
- Indeling:
 - Early-onset PE (<34 weken) vs. late-onset PE (≥34 weken)
 - Preterme PE (<37 weken) vs. terme PE (≥37 weken)
 - Early-onset PE slechtere outcome

- ASPRE trial
 - **Wie?**
 - Vrouwen met verhoogd risico op preterm PE
 - **Wat?**
 - Profylactische behandeling met aspirine (150 mg/d) (12-36w)
 - **Uitkomst?**
 - Reductie van incidentie PE vóór week 32 en 37 met respectievelijk 90% en 60%
 - Geen reductie van incidentie term PE
 - Niet systematisch alle zwangere vrouwen profylactisch behandelen (toenemend risico postpartum bloedingen, hematomen)
 - **Implicatie?**
 - Nood aan risico-inschatting in eerste trimester van de zwangerschap

Pathofysiologie

- Huidige hypothese: 2-staps proces
 - Gestoorde invasie extravilleuze trofoblastcellen → inadequate aanleg van de spiraalarteriën
 - Respons op endotheel dysfunctie + onevenwicht angiogenetische en anti-angiogenetische factoren → toename sFlt-1 en afname PlGF (zie verder)



- PIGF (placental growth factor) (pg/mL)
 - Gesecreteerd door trofoblastcellen
 - Stimuleert angiogenese
 - Inductie van proliferatie, migratie en activatie endotheelcellen
 - Vrouwen met PE:
 - significant **lagere** maternale serumconcentratie PIGF in 1ste trimester
 - Meerwaarde bepaling PIGF in 1ste trimester om risico PE in te schatten
- lagere serumconcentratie → hoger risico PE

- sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-I) (pg/mL)
 - Geproduceerd door trofoblastcellen als reactie op hypoxie
 - Antagonist van PlGF en VEGF
 - Anti-angiogenetisch, vasoconstrictie en endotheelschade
→ foetale groeirestrictie en PE
 - Vrouwen met PE:
significant **hogere** maternale serumconcentratie sFlt-1

Onderzoeksvragen

Onderzoeksvragen

- 1) Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van PlGF en sFlt-1?*
- 2) Wat is de meerwaarde van implementatie van het FMF algoritme in een perifere ziekenhuis om het risico op pre-eclampsie in te schatten in het 1ste trimester?*
- 3) Wat zijn de knelpunten van implementatie van FMF algoritme?*

- 1) Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van PIGF en sFlt-1?*
- 2) Wat is de meerwaarde van implementatie van het FMF algoritme in een perifeer ziekenhuis om het risico op pre-eclampsie in te schatten in het 1ste trimester?*
- 3) Wat zijn de knelpunten van implementatie van FMF algoritme?*

PE screening 1^{ste} trimester

- Verschillende screeningsmethoden

- 1) NICE guidelines → 40% van preterm PE kan voorspeld worden
→ 34% van term PE kan voorspeld worden

Hoge risicofactoren	Matige risicofactoren
Chronische hypertensie	BMI >35
Chronische nieraandoening	Interval tussen twee zwangerschappen >10 jaar
Auto-immuunaandoeningen (lupus, antifosfolipidensyndroom)	Primigravida
Diabetes mellitus (type I en II)	>40 jaar
Voorgeschiedenis zwangerschapshypertensie	Familiale voorgeschiedenis pre-eclampsie

PE screening 1^{ste} trimester

- Verschillende screeningsmethoden
 - 2) Gepersonaliseerde screening a.d.h.v. gecombineerd algoritme (vb. FMF algoritme)
 - 2.1 Maternale factoren
 - 2.2 Bloeddruk (MAP)
 - 2.3 Doppler (Uterine artery pulsatility index (UTPI))
 - 2.4 Lab (PIGF)

FMF algoritme

2.1 Maternale factoren

Pregnancy type	
Singleton or twins	<input type="text" value=""/>
Pregnancy dating	
Fetal crown-rump length	<input type="text" value=""/> mm (45-84 mm)
Examination date	<input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>

Maternal characteristics		Medical history	
Date of birth	<input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>	Chronic hypertension	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Height	<input type="text" value=""/> cm <input type="text" value=""/> ft <input type="text" value=""/> in	Diabetes type I	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Weight	<input type="text" value=""/> kg <input type="text" value=""/> lbs	Diabetes type II	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Racial origin	<input type="text" value=""/>	Systemic lupus erythematosus	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Smoking during pregnancy	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	Anti-phospholipid syndrome	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Mother of the patient had PE	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	Obstetric history	
Conception method	<input type="text" value=""/>	<input type="radio"/> Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks)	
		<input type="radio"/> Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks)	

FMF algoritme

2.2 Bloeddrukmeting (MAP)

- Tweemaal links en rechts, minstens 5 min. tussen twee metingen

Measurement 1		
	Left arm	Right arm
Systolic	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastolic	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Measurement 2		
	Left arm	Right arm
Systolic	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastolic	<input type="text"/>	<input type="text"/>

FMF algoritme

2.3 Uterine artery pulsatility index

- Gemiddelde van links en rechts

Biophysical measurements	
Mean arterial pressure ⁱ	<input type="text"/>
Mean uterine artery PI ⁱ	<input type="text"/>
Date of measurement	<input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>

FMF algoritme

2.4 PIGF

- Gedaalde serumconcentratie bij PE reeds aanwezig op 13-16 weken
- Waarde afhankelijk van:
 - Gebruikte kit (Elecsys PIGF (Cobas ®, Roche Diagnostics), DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 (PerkinElmer), B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR test (ThermoFisher))
 - Maternale factoren (zwangerschapsduur, leeftijd, gewicht, etniciteit, rookgedrag, DM)

→ Uitgedrukt in MoM

Biochemical measurements

Includes serum PLGF No MoM Raw data

Serum PLGF

Date of measurement

FMF algoritme

Method of screening	PE detection rate at 11 to 14 weeks		
	PE <34 w	PE <37 w	PE ≥37 w
Maternal factors	58%	50%	38%
Maternal factors plus:			
MAP	65%	60%	43%
MAP, UTPI	80%	70%	44%
MAP, PLGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PLGF	90%	75%	47%

FMF algoritme

- Wie: zwangere vrouwen (week 11-14)
- Resultaat: risico-inschatting op preterme PE

Preeclampsia risk from history only

< 37 weeks: 1 in 238

Preeclampsia risk from history plus MAP, UTPI, PLGF

< 37 weeks: 1 in 909

Recommendation

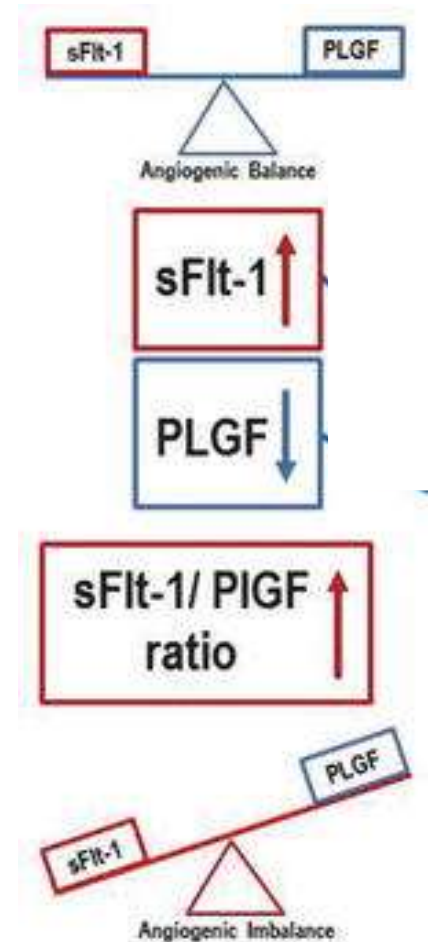
The risk of preeclampsia was assessed by a combination of maternal characteristics and medical history with measurements of blood pressure, blood flow to the uterus and serum PLGF.

On the basis of this assessment the patient has been classified as being at low risk for developing PE before 37 weeks. Nevertheless, it is recommended that the risk is reassessed at 20 and 36 weeks.

- Doel: zwangere vrouwen met verhoogd risico ($>1/150$) opsporen
→ profylactisch aspirine (150 mg/d)

sFlt-1/PlGF ratio

- sFlt-1 gestegen, PlGF gedaald → ratio gestegen
- Diagnostiek van pre-eclampsie (2de/3de trimester)
- Wie?
 - Zwangere vrouwen zonder 1ste trim. screening
 - Ondanks negatieve screening, toch PE
 - Ondanks profylactisch aspirine, toch PE



sFlt-1/PlGF ratio

- Cut-off sFlt-1/PlGF (Elecsys, Cobas ®, Roche Diagnostics): 38
- sFlt-1/PlGF >38 → PE ontstaan binnen 4w met PPW van 36.7%
- sFlt1/PlGF ≤38 → ontwikkeling PE binnen de week uitgesloten met NPW van 99.3%
 - over-diagnose vermijden
 - overbodige hospitalisaties voorkomen
 - zwangere vrouwen gerust naar huis sturen

sFlt-1/PlGF ratio

- Negatief predictieve waarde (NPW) sFlt-1/PlGF ratio

	sFlt-1/PlGF ratio < 38			
	Rule out PE binnen 1 week	Rule out PE binnen 2 weken	Rule out PE binnen 3 weken	Rule out PE binnen 4 weken
NPW % (95% CI)	99.3 (97.9-99.9)	97.9 (96.0-99.0)	95.7 (93.3-97.5)	94.3 (91.7-96.3)
Sensitiviteit % (95% CI)	80.0 (51.9-95.7)	78.0 (62.4-89.4)	70.0 (56.8-81.2)	66.2 (54.0-77.0)
Specificiteit % (95% CI)	78.3 (74.6-81.7)	81.1 (77.5-84.4)	82.4 (78.8-85.7)	83.1 (79.4-86.3)

Onderzoeksvragen

Onderzoeksvragen

- 1) Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van PlGF en sFlt-1?*
- 2) Wat is de meerwaarde van implementatie van het FMF algoritme in een perifere ziekenhuis om het risico op pre-eclampsie in te schatten in het 1ste trimester?***
- 3) Wat zijn de knelpunten van implementatie van FMF algoritme?*

OLVZ Campus Aalst en Asse

Project

- Analyse PIGF en dopplermeting nog niet geïncorporeerd in screening
 - Risico-inschatting vooral gebaseerd op anamnese en bloeddrukmeting
 - Overschatten/onderschatten risico PE? → nood aan evidence-based screening
- Doel:
 - Meerwaarde FMF algoritme ten opzichte van huidige praktijk (inschatting door gynaecoloog)?
 - Praktische haalbaarheid implementatie algoritme voor dienst gynaecologie + labo?



OLVZ Campus Aalst en Asse

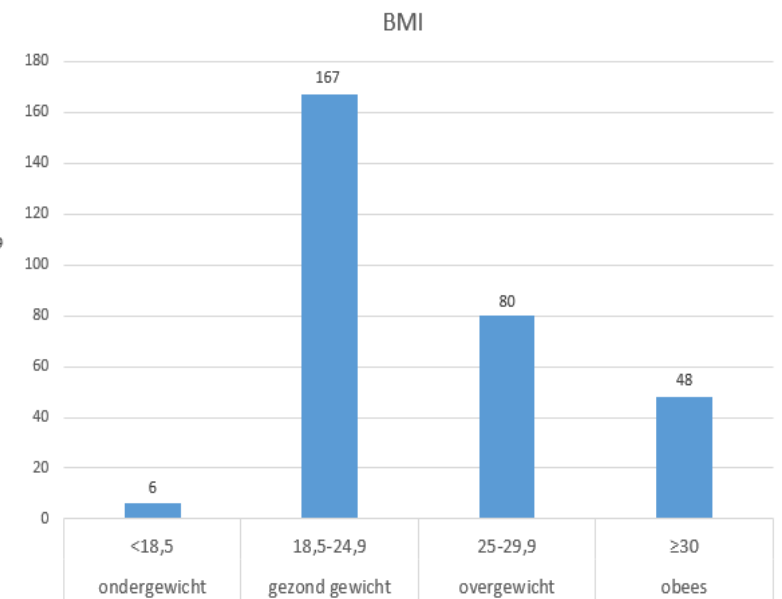
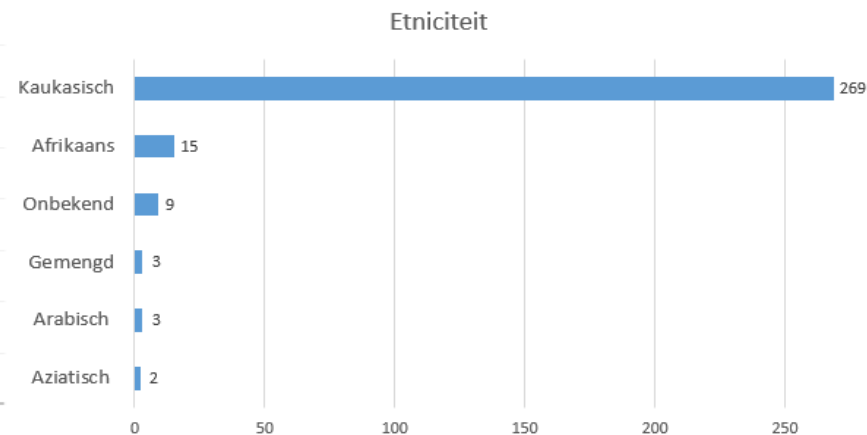
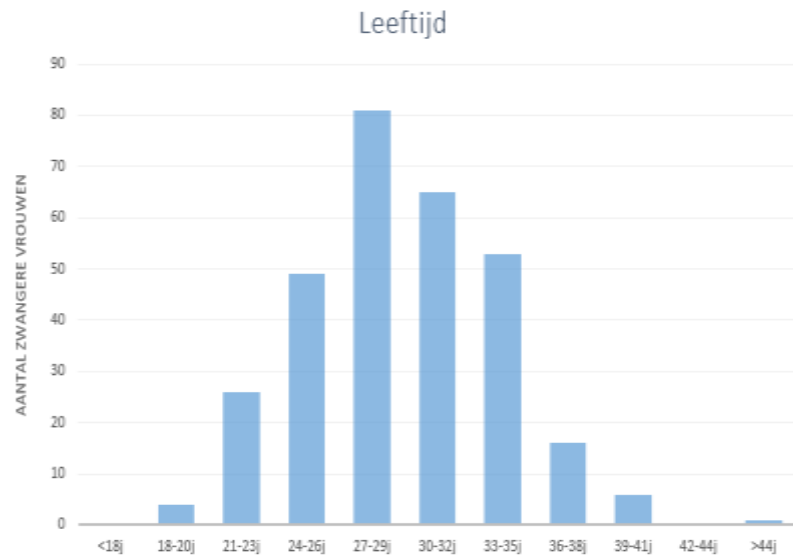
Project

- Studie:
 - Bij alle zwangere vrouwen op 12w consultatie (informed consent) extra serumtube afnemen voor PIGF bepaling
 - Parameters voor risicoberekening opzoeken en aanvullen in medisch dossier (anamnese, bloeddrukmeting, dopplermeting)
 - Risico berekenen a.d.h.v. FMF algoritme
 - Resultaat binnen de week terugkoppelen aan betrokken gynaecoloog (tijdig aspirine opstarten)

OLVZ Campus Aalst en Asse

Resultaten

- 301 zwangere vrouwen namen deel aan studie



OLVZ Campus Aalst en Asse

Resultaten

Maternale kenmerken	% zwangere vrouwen (n= 301)
Tweelingzwangerschap	1% (n=3)
Roken tijdens zwangerschap	6% (n=18)
Spontante zwangerschap	87% (n=263)
IVF/ICSI	11% (n=33)
Ovulatie stimulerende geneesmiddelen	2% (n=5)
Primigravida (eerste zwangerschap)	56% (n=170)
Moeder van patiënt had pre-eclampsie	2% (n=6)

Medische voorgeschiedenis	% zwangere vrouwen (n= 301)
Pre-eclampsie (vorige zwangerschap)	2% (n=5)
Chronische hypertensie	0.3% (n=1)
DM type I	0.3% (n=1)
DM type II	0% (n=0)
Systemische lupus erythematoses (SLE)	0% (n=0)
Anti-fosfolipiden syndroom (APS)	0% (n=0)

Implementatie FMF algoritme

- 67.8% (204/301): volledige informatie ter beschikking
 - 5 zwangere vrouwen: laag risico FMF algoritme, hoog risico huidige inschatting
 - 2x PE tijdens vorige zwangerschap
 - 2x zwangerschapshypertensie tijdens vorige zwangerschap
 - 1x voorgeschiedenis van PE bij moeder van zwangere vrouw

	Laag risico FMF algoritme	Hoog risico FMF algoritme	
Laag risico huidige screening	168	28	196
Hoog risico huidige screening	5	3	8
	172	31	204

Maternal characteristics

Age in years	24.8
Height in cm	160
Weight in kg	70
Racial origin	White
Smoking during pregnancy	No
Family history of preeclampsia	Yes
Method of conception	Spontaneous
Singleton or twins	Singleton

Medical history

Chronic hypertension	No
Diabetes type I	No
Diabetes type II	No
Systemic lupus erythematosus	No
Anti-phospholipid syndrome	No

Obstetric history

Parity	Nulliparous
--------	-------------

Biophysical measurements

Mean arterial pressure	80 mmHg (0.907 MoM)
Uterine artery PI	1.1 (0.68 MoM)
Measurement date	13-07-2022

Biochemical measurements

PLGF	1.803 MoM
Measurement date	13-07-2022

Preeclampsia risk from history only

< 37 weeks: 1 in 71

Preeclampsia risk from history plus MAP, UTPI, PLGF

< 37 weeks: 1 in 2500

Recommendation

The risk of preeclampsia was assessed by a combination of maternal characteristics and medical history with measurements of blood pressure, blood flow to the uterus and serum PLGF.

On the basis of this assessment the patient has been classified as being at low risk for developing PE before 37 weeks. Nevertheless, it is recommended that the risk is reassessed at 20 and 36 weeks.



Implementatie FMF algoritme

- 28 zwangere vrouwen extra opgepikt door FMF algoritme

- 78.6% eerste zwangerschap
- 21.4% (IVF/ICSI)
- 72% overgewicht

→ Afwezigheid hoge risicofactoren (chronische hypertensie, systemische lupus erythematosus, antifosfolipidensyndroom, DM, voorgeschiedenis pre-eclampsie)

→ Verhoogd risico PE vooral te wijten aan afwijkende PIGF waarden/dopplermetingen

	Laag risico FMF algoritme	Hoog risico FMF algoritme	
Laag risico huidige screening	168	28	196
Hoog risico huidige screening	5	3	8
	172	31	204

Maternal characteristics

Age in years	31.9
Height in cm	160
Weight in kg	62
Racial origin	White
Smoking during pregnancy	No
Family history of preeclampsia	No
Method of conception	Spontaneous
Singleton or twins	Singleton

Medical history

Chronic hypertension	No
Diabetes type I	No
Diabetes type II	No
Systemic lupus erythematosus	No
Anti-phospholipid syndrome	No

Obstetric history

Parity	Parous
Preeclampsia	No
Date of delivery	07-05-2019
Gestational age at delivery	40 ⁺⁰ weeks
Inter-pregnancy interval	3 years

Biophysical measurements

Mean arterial pressure	90 mmHg (1.074 MoM)
Uterine artery PI	2.3 (1.422 MoM)
Measurement date	18-07-2022

Biochemical measurements

PLGF	0.357 MoM
Measurement date	18-07-2022

Preeclampsia risk from history only

< 37 weeks: 1 in 833

Preeclampsia risk from history plus MAP, UTPI, PLGF

< 37 weeks: 1 in 70

Recommendation

The risk of preeclampsia was assessed by a combination of maternal characteristics and medical history with measurements of blood pressure, blood flow to the uterus and serum PLGF.

On the basis of this assessment the patient has been classified as being at increased risk for developing PE before 37 weeks. The ASPRE trial has shown that in such women use of low dose aspirin (150mg/night) from now until 36 weeks reduces the incidence of PE before 32 weeks by about 90% and PE before 37 weeks by 60%. For more information [click here](#).



Implementatie FMF algoritme

- Implementeren van het FMF algoritme leidde tot significant verschillende risico-inschatting (11.27%) ten opzichte van de huidige screening (p=0.0001)

Classification A	Huidige_screening
Classification B	FMF_algoritme

Huidige_screening	FMF_algoritme		
	0	1	
0	168	28	196 (96,1%)
1	5	3	8 (3,9%)
	173 (84,8%)	31 (15,2%)	204

McNemar test

Difference	11,27%
95% CI	5,98 to 16,57

Exact probability (binomial distribution)

Significance	P = 0,0001
--------------	------------

McNemar test, uitgevoerd met statistisch programma MedCalc (versie 16.8)

Onderzoeksvragen

Onderzoeksvragen

- 1) Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van PlGF en sFlt-1?*
- 2) Wat is de meerwaarde van implementatie van het FMF algoritme in een perifere ziekenhuis om het risico op pre-eclampsie in te schatten in het 1ste trimester?*
- 3) Wat zijn de knelpunten van implementatie van FMF algoritme?**

OLVZ Campus Aalst en Asse

Resultaten

- Overleg departement gynaecologie vóór de studie
 - Drempels:
 - Dubbele bloeddrukmeting: beperkte tijdbestek van consultatie
→ uitgevoerd door vpk
 - Dopplermeting nog niet standaard uitgevoerd



OLVZ Campus Aalst en Asse

- Resultaat: alle benodigde informatie ter beschikking bij slechts 67.8%
 - Bloeddrukmeting: patiënten nerveus voor consultatie → 2x zelfde resultaat → bias

Volledigheid FMF algoritme	% zwangere vrouwen (n= 301)
Volledige informatie	67.8% (n=204)
Slechts 1 bloeddrukmeting (links + rechts)	22.6% (n=68)
Slechts 1 bloeddrukmeting (links of rechts)	3% (n=9)
Geen bloeddrukmeting	0.3% (n=1)
Slechts 1 dopplermeting (links of rechts)	3% (n=10)
Geen dopplermeting	3% (n=10)
Geen voorgeschiedenis	0.7% (n=2)
Onbekende etniciteit	3% (n=9)

OLVZ Campus Aalst en Asse

Resultaten

- Gegevens + gemeten parameters genoteerd in KWS
 - Manueel invoeren in FMF algoritme
 - Zeer tijdrovend (≠bestandslocaties)



- Formasa document
 - Gegevens bundelen
 - Sjabloon FMF algoritme (≠berekening)
 - Manueel invoeren in FMF algoritme
 - Foutgevoelig



To do

- 1) *Betrokken partijen sensibiliseren om alle benodigde informatie te noteren en op de juiste plaats te verzamelen*
- 2) *De foutgevoeligheid van het manueel invullen van het online FMF algoritme aanpakken → zoeken naar een geautomatiseerde oplossing*
- 3) *sFlt-1/PlGF ratio implementeren ter ondersteuning van diagnostiek van pre-eclampsie in OLVZ Aalst*
- 4) *Indien nomenclatuurnummer voor PlGF analyse gekend is, kan terugbetaling voorzien worden aan patiënt*

Referenties

- Poon LC et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019 May 1;14:1–33.
- ISSHP: international society for the study of hypertension in pregnancy 2018.
- Tency I. et al. Perinatal referral in Belgium. FOD, 2007.
- Raymond D et al. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011 Aug;66(8):497–506.
- Rolnik DL et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):613–22.
- Redman CW et al. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012 Jan 1;44(1):1.

Referenties

- Zeisler H et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016 Jan 7;374(1):13–22.
- Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE
- O’Gorman N et al. Competing risks model in screening for pre eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks. Am J Obstet Gynecol. 2016 aug 19;214(1):103.
- Zeisler et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. Ultrasound Obs Gynecol. 2019; 53:367–75.



Vragen?