

Critically Appraised Topic

Titel: Zin en onzin van bepaling van pre-eclampsie parameters

Author: Marth Briers
Supervisor: Dr. Apr. Inger Brandt
Cooperator: Dr. Eline Scheire
Search/methodology verified by: Dr. Apr. Inger Brandt
Date: 06/09/2022

CLINICAL BOTTOM LINE

Tot recent was het screenen van pre-eclampsie (PE) vooral gebaseerd op de evaluatie van maternale risicofactoren en bloeddrukmetingen. De Fetal Medicine Foundation (FMF) introduceerde een algoritme om het risico op pre-eclampsie in te schatten bij zwangere vrouwen in het eerste trimester. Dit algoritme maakt niet alleen gebruik van anamnestiche gegevens en bloeddrukmetingen, maar ook van de dopplermeting van de uteriene arteriën en de analyse van placental growth factor (PIGF). Bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie, wordt aspirine opgestart vanaf zwangerschapsweek 12.

In het OLV Ziekenhuis (Campus Aalst en Asse), werd in samenwerking met de dienst gynaecologie een proefproject opgestart, waarbij zowel gefocust werd op de meerwaarde van het gebruik van het FMF algoritme ten opzichte van de huidige praktijk, als op de praktische haalbaarheid van de implementatie van dit algoritme, en dit voor zowel de dienst gynaecologie, als voor het labo.

301 zwangere vrouwen in het eerste trimester stemden in om deel te nemen aan het project. Voor 204/301 zwangere vrouwen, was de volledige informatie ter beschikking om het algoritme correct in te vullen. In deze subgroep werd bij 28 vrouwen extra t.o.v. de huidige procedure een verhoogd risico op pre-eclampsie vastgesteld na risicoberekening met het FMF algoritme. Vijf zwangere vrouwen die op basis van het FMF algoritme een laag risico op pre-eclampsie hadden, werden met de huidige screeningsmethode (i.e. de inschatting door de gynaecoloog, zoals aangegeven in het medisch dossier) als hoog risico ingeschat.

Het gebruik van dit algoritme in de routinepraktijk vraagt een extra inspanning. De dubbele bloeddrukmetingen en dopplermetingen creëren extra tijdsdruk bij de gynaecologen. Het opzoeken en invoeren van alle gegevens in het FMF algoritme werd als zeer tijdrovend en foutgevoelig ervaren.

Samengevat kan worden geconcludeerd dat het implementeren van het FMF algoritme leidde tot een significant verschillende risico-inschatting (11,27%) ten opzichte van de huidige screening ($p=0.0001$), maar dat het een aangepaste werkorganisatie vraagt van de verschillende partijen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) is een zwangerschapscomplicatie waarbij er sprake is van een te hoge bloeddruk en/of eiwitverlies in de urine en/of andere tekenen van orgaandysfunctie, na 20 weken zwangerschap. Klachten kunnen zeer aspecifiek zijn (hoofdpijn, oedemen, pijnklachten, misselijkheid...) en deze klachten kunnen ook voorkomen in een normale zwangerschap, hetgeen de diagnose van pre-eclampsie bemoeilijkt (1).

Pre-eclampsie kan enerzijds ingedeeld worden in 'early-onset' pre-eclampsie (<34 weken zwangerschapsduur) versus 'late-onset' pre-eclampsie (≥34 weken zwangerschapsduur) en anderzijds in 'preterm' pre-eclampsie (<37 weken zwangerschapsduur), versus 'term' pre-eclampsie (≥37 weken zwangerschapsduur) (2).

Pre-eclampsie komt voor in 3-5% van de zwangerschappen en resulteert in substantiële maternale en foetale/neonatale mortaliteit en morbiditeit. De ernst van pre-eclampsie kan sterk wisselen. Early-onset pre-eclampsie is geassocieerd met een slechtere outcome. Onbehandeld kan deze ziekte voor de moeder en het ongeboren kindje een gevaar betekenen (3).

De behandeling bestaat hoofdzakelijk uit het bestrijden van de hoge bloeddruk met bloeddrukverlagende medicijnen. Uiteindelijk is de geboorte van het kind de enige oplossing om pre-eclampsie te stoppen. Factoren als zwangerschapsduur en de conditie van moeder en kind spelen een belangrijke rol in de afweging wanneer de geboorte het beste plaats kan vinden (4).

Naast de behandeling van pre-eclampsie, speelt preventie ook een rol. De ASPRE trial heeft aangetoond dat een profylactische behandeling met aspirine 150 mg/dag vanaf zwangerschapsweek 12 tot 36 bij vrouwen die een verhoogd risico hebben op preterm pre-eclampsie (<37 weken), leidt tot een significant lagere incidentie van pre-eclampsie. Het reduceert de incidentie van pre-eclampsie vóór zwangerschapsweek 32 en 37 met respectievelijk 90% en 60%. Vandaar het belang om een inschatting te maken van het risico op pre-eclampsie bij zwangere vrouwen in het eerste trimester. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat het profylactisch gebruik van aspirine niet tot een reductie leidde van de incidentie van term pre-eclampsie (5)(6)(7). Het is niet aangeraden om elke zwangere vrouw (ongeacht het risico) profylactisch aspirine te geven, omdat studies hebben aangetoond dat er een toenemend risico is op postpartum bloedingen en postpartum hematomen (8)(9)(10). De risico-inschatting is dus noodzakelijk om de voordelen te kunnen afwegen tegen de nadelen.

Risicofactoren voor pre-eclampsie bij zwangere vrouwen zijn onder andere: hogere leeftijd bij de eerste zwangerschap, chronische hypertensie, diabetes mellitus type I en II, overgewicht, meerlingzwangerschap, vruchtbaarheidsbehandelingen, roken, familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie en zeer kort/zeer lang interval tussen twee zwangerschappen.

Een adequate screening in het 1^{ste} trimester houdt echter naast de bovenvermelde maternale factoren (BMI, roken, leeftijd en medische voorgeschiedenis) ook rekening met bloeddrukmetingen, dopplermeting van uterine arteriën en de analyse van placental growth factor (PlGF). De Fetal Medicine Foundation (FMF) heeft al deze aspecten geïntegreerd in een algoritme dat het risico op pre-eclampsie berekent. Het FMF algoritme kan dus routinematig gebruikt worden in de praktijk, als screening in het eerste trimester van de zwangerschap (11)(12)(13).

Uit de literatuurstudie werd duidelijk dat er nog steeds veel onzekerheden zijn in verband met de pathogenese van pre-eclampsie en de rol van biomerkers zoals PlGF en soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). Samengevat ligt de oorzaak van pre-eclampsie in een minder goede werking van de placenta vroeg in de zwangerschap, waardoor de placentaire perfusie gecompromitteerd is. Dit kan zorgen voor oxidatieve stress met het vrijkomen van factoren die endotheelschade veroorzaken, en voor een uitgesproken immunologische reactie (14).

De huidige hypothese suggereert dat pre-eclampsie zou ontstaan via een twee-staps proces. De eerste fase bestaat uit een gestoorde invasie van extravilleuze trofoblastcellen, resulterend in een inadequate aanleg van de spiraalarteriën. Hierop volgt de tweede fase die gekenmerkt wordt door de maternale respons op endotheeldysfunctie en een onevenwicht tussen angiogenetische en anti-angiogenetische factoren (figuur 1) (15).

Er zou een toename zijn van sFlt-1 in de placentaire circulatie. Deze biomarker zal binden met vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) en PlGF. Hierdoor zal de vrije fractie van PlGF in de circulatie dalen, waardoor deze zijn functie ter hoogte van het placentair endotheel niet meer kan uitvoeren. Dit zal resulteren in vasoconstrictie en endotheeldysfunctie (16).

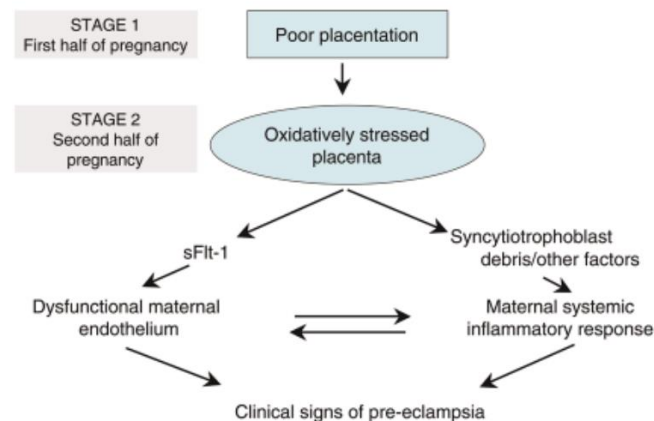
PlGF is een dimerisch glycoproteïne dat behoort tot de angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) familie. Het bindt aan de VEGF receptor 1 (VEGFR-1). Het wordt gesecreteerd door trofoblastcellen, stimuleert angiogenese, en leidt tot inductie van proliferatie, migratie en activatie van endotheelcellen (17). De maternale serumconcentratie van PlGF wordt beïnvloed door verschillende factoren: zwangerschapsduur, leeftijd, gewicht, etnische origine, rookgedrag, pre-eclampsie in een vorige zwangerschap, diabetes mellitus, IVF... (1).

Verscheidende studies hebben aangetoond dat vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelen, significant lagere maternale serumconcentraties van PlGF hebben in het eerste trimester, in vergelijking met de zwangere vrouwen die een normale zwangerschap doormaken. Een lagere maternale serumconcentratie van PlGF is dus gelinkt met een hoger risico op pre-eclampsie. Deze verlaagde serumconcentratie zou al aanwezig zijn op zwangerschapsweek 13-16 (18). Dit verklaart de meerwaarde van de bepaling van PlGF om het risico op pre-eclampsie bij zwangere vrouwen in het eerste trimester in te schatten (13).

Naast het screenend vermogen van PIGF, wordt deze biomerker ook gebruikt in combinatie met sFlt-1 in de diagnostiek van pre-eclampsie. sFlt-1 wordt geproduceerd door trofoblastcellen, als reactie op hypoxie. Het is een antagonist van PIGF en VEGF, en hierdoor anti-angiogenetisch. sFlt-1 veroorzaakt vasoconstrictie en endotheelschade, die kunnen leiden tot foetale groeirestrictie en pre-eclampsie (19).

Studies hebben aangetoond dat bij zwangere vrouwen met pre-eclampsie de maternale serumwaarde van PIGF gedaald is en van sFlt-1 gestegen.

Om deze reden is vooral de ratio van beide parameters (sFlt-1/PIGF) een hulpmiddel om de diagnose van pre-eclampsie uit te sluiten/te bevestigen (20).



Figuur 1: De twee stappen in de ontwikkeling van pre-eclampsie. De eerste fase wordt gekenmerkt door slechte aanleg van de placenta. Vervolgens leidt de hypoxische placenta in de tweede fase tot stimulatie van sFlt-1 en een systemische inflammatoire respons, hetgeen verantwoordelijk is voor de klinische symptomen van pre-eclampsie (hypertensie en proteïnurie). Redman CW et al. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Science (New York, N.Y.). 2005 Jun 10 (14).

Aangezien de analyses van de pre-eclampsie biomerkers PIGF en sFlt-1 nog niet aangevraagd/uitgevoerd werden in OLVZ (Campus Aalst en Asse), werden volgende onderzoeksvragen opgesteld.

QUESTION(S)

- 1) Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van de pre-eclampsie biomerkers PLGF 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 eerste trimester?
- 3) Wat zijn de knelpunten van de implementatie van het FMF algoritme?

I. Wat is de wetenschappelijke evidentie/meerwaarde van de pre-eclampsie biomarkers PIGF en sFlt-1?

Pre-eclampsie screening in 1^{ste} trimester met behulp van PIGF

Er zijn verschillende screeningsmethoden die gehanteerd kunnen worden in het eerste trimester om het risico op pre-eclampsie in te schatten. Elk departement gynaecologie heeft zijn eigen manier van werken.

De NICE (National Institute for Health and Care Excellence) richtlijn over screening naar pre-eclampsie, maakt een onderscheid tussen hoge risicofactoren en matige risicofactoren (tabel 1). Indien er één hoge risicofactor of twee matige risicofactoren aanwezig zijn, komt de zwangere vrouw in aanmerking voor preventieve behandeling met aspirine. Deze NICE guidelines zorgen ervoor dat 40% van preterm pre-eclampsie en 34% van term pre-eclampsie kan voorspeld worden (11)(22).

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

Tabel 1: Risicofactoren pre-eclampsie volgens NICE guidelines (22).

Om een ideale risico-inschatting te bekomen, dient men voor een gepersonaliseerde screening te opteren, aan de hand van een gecombineerd algoritme, bijvoorbeeld het FMF algoritme (bijlage 1). Dit algoritme maakt gebruik van: maternale factoren (BMI, leeftijd, rookgedrag, medische voorgeschiedenis...), bloeddrukmetingen (mean arterial pressure (MAP)), dopplermeting van uterine arteriën (pulsatility index) en de maternale serumconcentratie van PIGF (bijlage 1).

PAPP-A (pregnancy associated plasma proteïne A) wordt bepaald indien PIGF niet beschikbaar is, maar heeft geen meerwaarde indien de serumconcentratie van PIGF gekend is. PAPP-A is vooral gekend omwille van zijn rol in het opsporen van chromosomale afwijkingen (trisomie 21). Er is echter ook meer en meer evidentie dat verlaagde PAPP-A waarden gecorreleerd zijn met een hoger risico op pre-eclampsie (23). Toch wordt het in het kader van de screening naar pre-eclampsie als een minder betrouwbare merker dan PIGF beschouwd (13).

Via dit algoritme worden zowel maternale factoren en medische voorgeschiedenis als biofysische en biochemische metingen in rekening gebracht. Het risico op pre-eclampsie wordt berekend door deze factoren te combineren. De waarde van PIGF is afhankelijk van de 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)), en van maternale factoren (zwangerschapsduur, leeftijd, gewicht, etniciteit, rookgedrag, DM, vorige zwangerschap). Om deze invloeden in rekening te brengen, wordt het resultaat van PIGF uitgedrukt in MoM (multiple of the median). Dit geeft weer hoe sterk het resultaat afwijkt ten opzichte van de mediaan in die specifieke populatie.

Het FMF algoritme geeft een inschatting van het risico om preterm pre-eclampsie (<37 weken) te ontwikkelen en kan toegepast worden van ongeveer zwangerschapsweek 11 tot 14 (foetale grootte of kruinromplengte 45-84 mm). Het doel van dit algoritme is om zwangere vrouwen met een verhoogd risico op te sporen, nauwer op te volgen en profylactisch aspirine (150mg/dag) toe te dienen van zwangerschapsweek 12 tot 36 (5).

Het is mogelijk om slechts een deel van de gevraagde factoren in te vullen in het algoritme, maar het voorspellend vermogen op pre-eclampsie neemt dan af. Indien het gecombineerd algoritme volledig ingevuld wordt, kan 90% van early-onset pre-eclampsie en 75% van preterm pre-eclampsie voorspeld worden (tabel 2) (12)(18). In vergelijking met de huidige screenings (20%) en NICE guidelines (40%) is dit een grote vooruitgang en wordt er dus sterk aangeraden dit algoritme te gebruiken in de praktijk.

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, PIGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PIGF	90%	75%	47%

Tabel 2: Overzicht van het vermogen van de verschillende screeningsfactoren van het FMF algoritme en hun combinatie om pre-eclampsie te voorspellen. O'Gorman 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 (13).

PE (pre-eclampsia); MAP (mean arterial pressure); UTPI (uterine artery pulsatility index); PAPP-A (pregnancy associated plasma proteine A); PIGF (placental growth factor)

Gebruik van dit algoritme vergt echter wel een niet te onderschatten extra inspanning. Zo worden er zeer duidelijke instructies gegeven over hoe elke parameter bepaald dient te worden. De bloeddrukmeting dient tweemaal uitgevoerd te worden, zowel links als rechts, met minstens 5 minuten tussen de twee metingen. Het gemiddelde van deze vier metingen wordt uiteindelijk gebruikt. Ook de dopplermeting van de uteriene arteriën dient volgens een strikt protocol, en zowel links als rechts te gebeuren. Bovendien wordt er gevraagd dat de gynaecoloog zich certificeert om garantie te bieden op een betrouwbaar resultaat van de pulsatility index (PI) van de uteriene arteriën. De leercurve en de extra tijdsbelasting worden door sommige gynaecologen als een drempel ervaren om het algoritme in te voeren in de routine-praktijk.

Pre-eclampsie diagnostiek in 2^{de}-3^{de} trimester met behulp van sFlt-1/PIGF ratio

Naast het screenend vermogen van PIGF, wordt deze biomerker ook gebruikt in combinatie met sFlt-1 in de diagnostiek van pre-eclampsie. Het gaat hier dus niet meer over een risico-inschatting op pre-eclampsie die bij alle zwangere vrouwen uitgevoerd wordt, maar over de diagnostiek van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen waar er een sterk vermoeden is van pre-eclampsie. Dit kunnen enerzijds zwangere vrouwen zijn die geen risico-inschatting in het eerste trimester hebben ondergaan en geen profylactische behandeling met aspirine hebben gekregen. Anderzijds is er ook het klein percentage zwangere vrouwen dat ondanks een negatieve screening toch nog pre-eclampsie ontwikkelt (tabel 2). Ten slotte weten we ook dat aspirine het risico niet volledig kan reduceren tot 0. Er zijn dus zwangere vrouwen die ondanks een behandeling met aspirine, toch nog naar pre-eclampsie evolueren.

In tegenstelling tot PIGF, stijgt sFlt-1 pas vijf weken voor de klinische diagnose van pre-eclampsie. Vandaar dat deze merker niet zinvol is voor de screening in het eerste trimester, maar wel om de diagnose van pre-eclampsie te bevestigen/uit te sluiten in het 2de/3de trimester van de zwangerschap. Een gestegen sFlt-1/PIGF ratio biedt een grotere meerwaarde in de diagnostiek van pre-eclampsie dan de biomerkers afzonderlijk (20).

Er zijn studies uitgevoerd waar de positief predictieve waarde (PPW) en negatief predictieve waarde (NPW) van deze ratio bestudeerd werden. Zeisler et al. (2016) hebben onderzoek gedaan naar de cut-off van sFlt-1/PIGF voor Elecsys® immunoassays van Roche Diagnostics om pre-eclampsie uit te sluiten/te bevestigen.

Indien de sFlt-1/PIGF ratio groter is dan 38, kan pre-eclampsie ontstaan binnen vier weken met een PPW van 36.7% (20).

Indien de sFlt-1/PIGF ratio kleiner is of gelijk aan 38 kan de ontwikkeling van pre-eclampsie binnen de week met een NPW van 99.3% uitgesloten worden (rule-out criterium) (20). Dit hoog percentage zorgt ervoor dat overdiagnose van pre-eclampsie en bijgevolg overbodige hospitalisaties vermeden worden. Bovendien kunnen zwangere vrouwen met een gerust hart, veilig naar huis gestuurd worden (24)(25)(26).

Ook als we verder dan één week kijken, worden er goede resultaten bekomen. Indien sFlt-1/PIGF ≤38, kan de ontwikkeling van pre-eclampsie binnen de volgende vier weken met een NPW van 94.3% uitgesloten worden (tabel 3) (27).

Men kan dus concluderen dat de sFlt-1/PIGF ratio pre-eclampsie kan voorspellen, maar vooral zeer accuraat kan uitsluiten.

	sFlt-1/PIGF 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)

Tabel 3: Overzicht van de negatief predictieve waarden van de sFlt1-1/PIGF ratio (<38) om het ontstaan van pre-eclampsie binnen de volgende vier weken uit te sluiten. 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 (27).

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1); PIGF (placental growth factor); PE (pre-eclampsie); NPW (negatief predictieve waarde); CI (confidene interval)

II. 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 eerste trimester?

In OLVZ (Campus Aalst en Asse) was de analyse van PIGF en dopplermeting van de uterine arteriën nog niet geïncorporeerd in de risico-inschatting op pre-eclampsie in het eerste trimester. De screening was vooral gebaseerd op de anamnese.

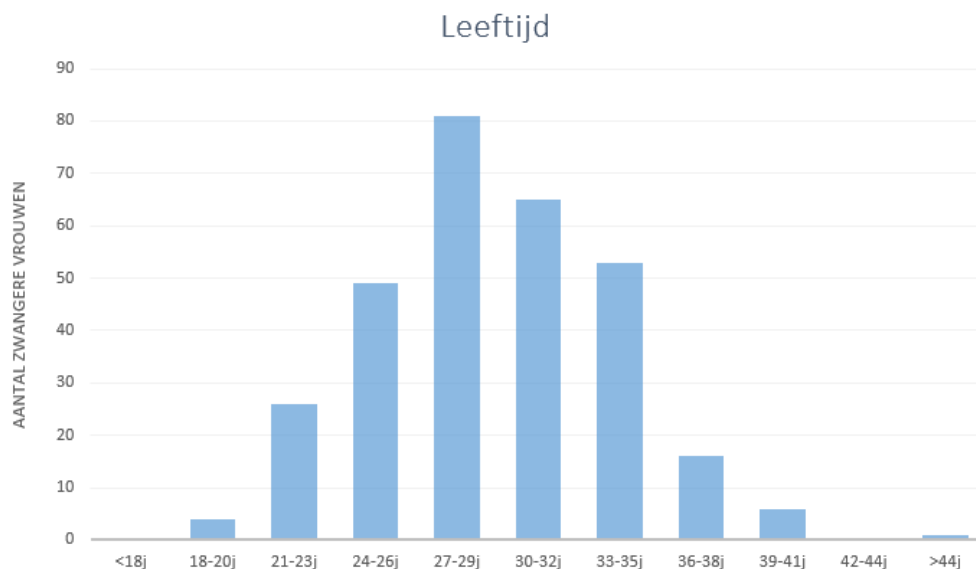
Aspirine werd nagenoeg steeds opgestart bij een tweelingzwangerschap, voorgeschiedenis van pre-eclampsie of combinatie van risicofactoren (essentiële hypertensie, oudere leeftijd, diabetes mellitus...). Het FMF algoritme heeft echter reeds aangetoond dat ondanks de aanwezigheid van deze risicofactoren, er toch een laag risico op pre-eclampsie kan worden bekomen dankzij een gunstige PIGF waarde en/of dopplermeting.

Het risico bestond ook dat zwangere vrouwen die risico lopen op pre-eclampsie op basis van de PIGF bepaling of dopplermeting, gemist werden, aangezien deze analyses nog niet in de routinepraktijk werden uitgevoerd.

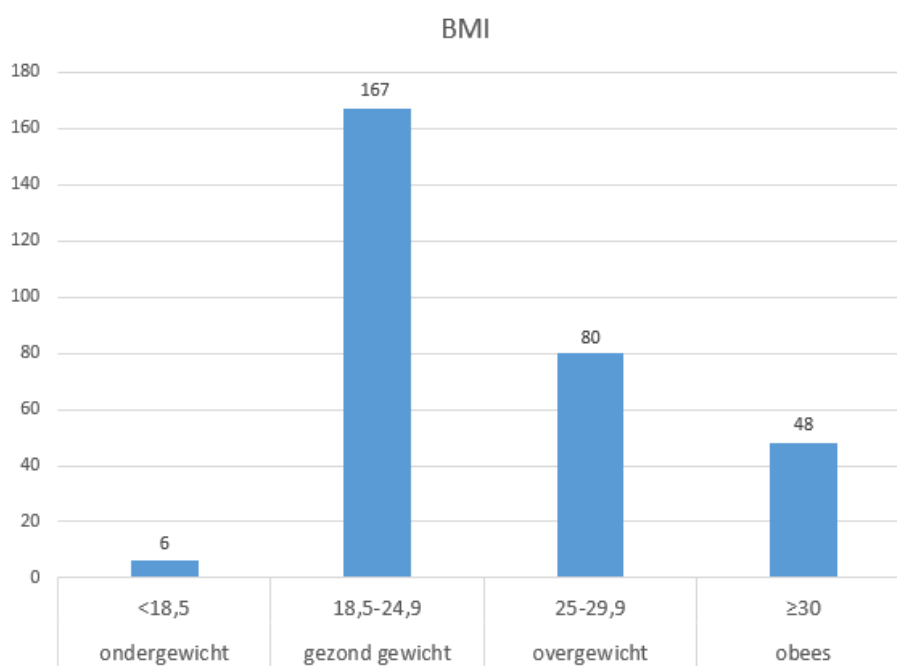
Er was dus nood aan een meer evidence-based screening. Gezien de evidentie van het FMF algoritme, werd in samenspraak met de dienst gynaecologie beslist om deze toepassing in studieverband in het OVLZ te implementeren en de impact hiervan te onderzoeken.

In deze studie werd bij alle zwangere vrouwen in het eerste trimester, na afname van een informed consent (bijlage 2), een extra serumtube afgenomen tijdens de 12-weeken consultatie voor de bepaling van PIGF (Elecsys PIGF, Cobas®, Roche Diagnostics). Voor elk van de geïncorporeerde vrouwen werden in het medisch dossier de parameters voor de risicoberekening opgezocht en aangevuld, waarna het risico werd berekend aan de hand van het FMF algoritme (bijlage 1). De resultaten van de berekeningen werden binnen de week teruggekoppeld aan de betrokken gynaecoloog om de nodige maatregelen te kunnen nemen (profylactische behandeling met aspirine opstarten). Op deze manier kon de meerwaarde van het FMF algoritme ten opzichte van de huidige risico-inschatting (i.e. de inschatting door de gynaecoloog, zoals aangegeven in het medisch dossier), onderzocht worden.

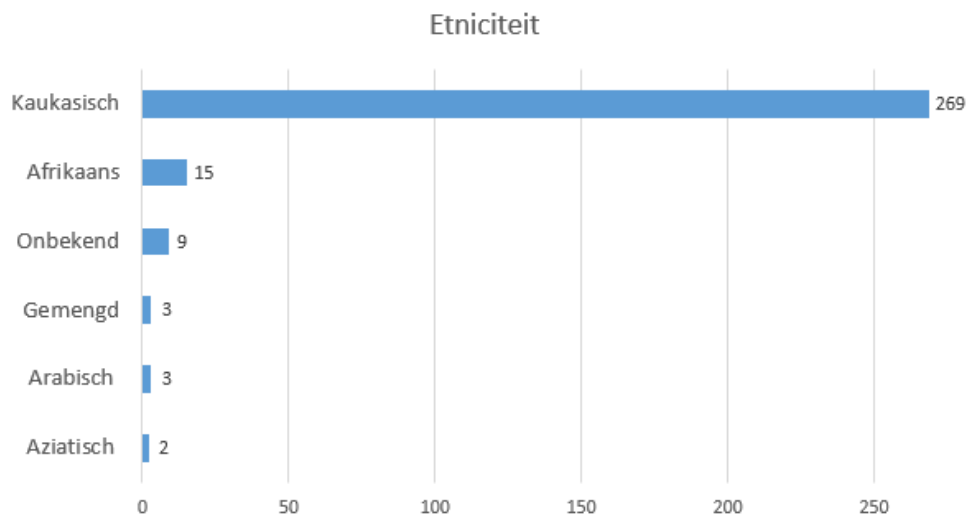
In totaal namen 301 zwangere vrouwen deel aan de studie. De variatie binnen deze steekproefpopulatie wordt aan de hand van volgende grafieken (figuur 1-3) en tabellen (tabel 4-5) weergegeven. Deze parameters spelen een rol in de risico-inschatting van pre-eclampsie en worden gevraagd in het FMF algoritme.



Figuur 1: Spreiding van leeftijd van geïncludeerde zwangere vrouwen.



Figuur 2: Spreiding van BMI van geïncludeerde zwangere vrouwen.



Figuur 3: Etniciteit van geïncludeerde zwangere vrouwen.

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

Tabel 4: Overzicht maternale kenmerken steekproefpopulatie.

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 erythematosus (SLE)	0% (n=0)
Antifosfolipiden syndroom (APS)	0% (n=0)

Tabel 5: Overzicht medische voorgeschiedenis steekproefpopulatie.

Voor 204/301 (67.8%) zwangere vrouwen, was de volledige informatie ter beschikking om het FMF algoritme correct in te vullen. In de populatie van 204 zwangere vrouwen werden 28 patiënten extra opgepikt door het FMF algoritme als hebbende een verhoogd risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie (tabel 6).

Tabel 7 geeft de kenmerken van deze 28 zwangere vrouwen weer. Voor het merendeel van deze subgroep (78.6%) betrof het een eerste zwangerschap, hetgeen een risicofactor is (tabel 1). Bovendien was er bij 21.4% sprake van een vruchtbaarheidsbehandeling (IVF/ICSI). Ook hadden 18 van deze 28 zwangere vrouwen overgewicht (tabel 7). Aangezien de hoogste risicofactoren (chronische hypertensie, systemische lupus erythematosus, antifosfolipiden syndroom, DM, voorgeschiedenis pre-eclampsie...) bij alle 28 zwangere vrouwen afwezig waren, is het verhoogd risico op pre-eclampsie vooral te wijten aan de afwijkende PIGF waarden/dopplermetingen. Dit vormt een logische verklaring voor de tegenstrijdige risico-inschatting (i.e. laag risico o.b.v. huidige screening en hoog risico o.b.v. het FMF algoritme).

Vijf zwangere vrouwen die op basis van het FMF algoritme een laag risico op pre-eclampsie hadden, werden door de behandelende gynaecoloog als hoog risico ingeschat en behandeld met aspirine. Twee keer was de hoog risico-inschatting gebaseerd op het ontstaan van pre-eclampsie in de vorige zwangerschap. Bij de andere twee patiënten was er zwangerschapshypertensie vastgesteld in de vorige zwangerschap. De vijfde hoog risico-inschatting was te wijten aan de voorgeschiedenis van pre-eclampsie bij de moeder van de zwangere vrouw.

Samengevat, kan uit de McNemar test geconcludeerd worden dat het implementeren van het FMF algoritme leidde tot een significant verschillende risico-inschatting (11,27%) ten opzichte van de huidige screening ($p=0.0001$) (figuur 4).

	Laag risico FMF algoritme	Hoog risico FMF algoritme	
Laag risico huidige screening	168	28	196
Hoog risico huidige screening	5	3	8
	173	31	204

Tabel 6: Overzicht van de verdeling van de 204 risico-inschattingen (waarbij de volledige benodigde informatie voor het FMF algoritme ter beschikking was) op basis van de huidige screening enerzijds en het FMF algoritme anderzijds.

Maternale kenmerken	% zwangere vrouwen (n= 28)
Tweelingzwangerschap	3.6% (n=1)
Roken tijdens zwangerschap	7.1% (n=2)
Spontante zwangerschap	78.6% (n=22)
IVF (in vitro fertilisatie)/ICSI (intracytoplasmatische sperma-injectie)	21.4% (n=6)
Ovulatie stimulerende geneesmiddelen	0% (n=0)
Primigravida (eerste zwangerschap)	78.6% (n=22)
Moeder van patiënt had pre-eclampsie	7.1% (n=2)
BMI >25	72% (n=18)

Tabel 7: Overzicht maternale kenmerken van de 28 zwangere vrouwen die enkel op basis van het FMF algoritme als hoog risico werden ingeschat.

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
--------------	------------

Figuur 4: Resultaat van de statistische significantie van de implementatie van het FMF algoritme, aan de hand van de McNemar test, uitgevoerd met statistisch programma MedCalc (versie 16.8).

III. Wat zijn de knelpunten van de implementatie van het FMF algoritme?

Voor de start van de studie, werd de wetenschappelijke achtergrond en het studieopzet voorgesteld op de stafvergaderingen gynaecologie op beide campussen. Zoals reeds eerder vermeld maakten enkele gynaecologen zich zorgen over de implementatie van het FMF algoritme. Enerzijds gezien de bijkomende werkdruk en tijdsbelasting, anderzijds maakte de dopplermeting nog niet standaard deel uit van het routineonderzoek en dit vergt toch enige educatie en ontwikkeling van expertise van de gynaecologen.

Om zo weinig mogelijk impact te hebben op de duur van de consultatie, werd afgesproken dat de bloeddrukmetingen uitgevoerd werden door verpleegkundigen voor en na de consultatie. Toch kan uit tabel 8 afgeleid worden dat bij slechts 67.8% van de geïnccludeerde zwangere vrouwen alle benodigde informatie ter beschikking was en dat de tweede bloeddrukmeting het vaakst ontbrak. In het FMF algoritme dient dan twee keer dezelfde bloeddruk ingegeven te worden, en dit creëert een bias. Het is een gekend fenomeen dat patiënten nerveus zijn voor een consultatie, leidend tot een verhoogde bloeddrukmeting. Indien enkel deze meting ingegeven wordt in het FMF algoritme, wordt er onterecht een hogere risico-inschatting gemaakt.

De dopplermeting werd niet altijd uitgevoerd. Het is mogelijk een risicoberekening uit te voeren met het FMF algoritme zonder dopplermeting, maar dit leidt tot een minder nauwkeurige risico-inschatting (tabel 2).

Ook de anamnese werd niet steeds volledig uitgevoerd, zodat bepaalde gegevens, nodig om het algoritme in te vullen, ontbraken.

De anamnestiche gegevens, alsook de gemeten parameters werden genoteerd in het medisch dossier van de patiënt. Gedurende de studie werden alle gegevens door de assistent klinische biologie opgezocht in het medisch dossier (KWS) en manueel ingevoerd in FMF algoritme. Dit werd ervaren als zeer tijdrovend aangezien elke parameter een andere bestandslocatie in het medisch dossier had. Er was geen algemeen document voorzien waarin alle informatie verzameld kon worden. Om dit probleem in de toekomst te vermijden, werd er nu met InfoPath een Formasa document opgesteld (bijlage 3) dat hetzelfde sjabloon volgt als het FMF algoritme. Zo kunnen alle parameters op één plaats verzameld worden. Dit document bevat echter niet de berekening van de risico-inschatting, dus de gegevens moeten alsnog manueel worden ingevuld in het online FMF algoritme, waardoor het zeer foutgevoelig is.

De vraag stelde zich ook wie het online FMF algoritme uiteindelijk dient in te vullen. Enerzijds zijn de gynaecologen verantwoordelijk voor het uitvoeren van hun onderzoeken en het bevragen van de nodige informatie. Anderzijds is het laboratorium verantwoordelijk voor het bepalen van de maternale serumconcentratie van PIGF. Voorlopig neemt in OLVZ Aalst het laboratorium de taak op zich om het FMF algoritme in te vullen, en de uitkomst hiervan in te geven in het LIS (laboratorium informatie systeem). Indien er gegevens ontbreken, wordt er een duidelijke waarschuwing als externe commentaar vermeld om het berekende risico met de nodig omzichtigheid te interpreteren.

De terugbetaling van PIGF is goedgekeurd, maar er is momenteel nog geen nomenclatuurnummer gekend. De kosten voor de analyse dienen voorlopig aangerekend te worden aan de patiënt, totdat het nomenclatuurnummer ter beschikking is. Het al dan niet uitvoeren van de analyse dient dan ook vooraf met de patiënt te worden besproken.

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)

Tabel 8: Overzicht ontbrekende gegevens bij het invullen van het FMF algoritme.

TO DO/ACTIONS

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

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): “pre-eclampsia” [MeSH term], “PIGF” [MeSH term], “FMF algorithm” [MeSH term] “first trimester screening” [MeSH term]
- 2) Pubmed (Medline; from 1966): “pre-eclampsia biomarkers”
- 3) International organizations: Fetal medicine foundation (FMF), National institute for health and care excellence (NICE),
- 4) UpToDate Online: “pre-eclampsia screening”

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, 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;145:1–33.
2. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug;66(8):497–506.
3. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *YMOB.* 2010;202:161.e1–161.e11.
4. Factsheet Pre-eclampsie | NVOG.
5. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2018;52:186–95.
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’gorman N, De C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2017;50:492–5.
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613–22.
8. Hastie R, Tong S, Wikström A-K, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study.
9. Hertz-piccioito I, Hopenhayn-rich C, Golub M, Hooper K. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev.* 1990;12(1):108–48.
10. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of Acetylsalicylic Acid Ingestion on Maternal and Neonatal Hemostasis. *N Engl J Med.* 1982 Oct 7;307(15):909–12.
11. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. 2014;
12. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun 1;49(6):756–60.
13. O’gorman N, Wright D, Syngelaki A, Ranjit Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation.
14. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science (80-).* 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
15. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, 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;145(S1):1–33.
16. Bremner L, Gill C, Seed PT, Conti-Ramsden F, Webster L, Fleminger J, et al. Rule-in and rule-out of pre-eclampsia using DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 and sFlt-1: PIGF ratio. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar 1;27:96–102.
17. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012 Jan 1;44(1):1.
18. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan 1;214(1):103.e1–103.e12.
19. Roberts JM, Rajakumar A. Preeclampsia and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1. 2009.

20. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13–22.
21. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community.
22. Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE.
23. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Sep 1;89(9):1118–25.
24. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Sep 18;14(1).
25. 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 Obstet Gynecol*. 2016 Dec 1;48(6):765.
26. Chantraine F, Van Calsteren K, Devlieger R, Gruson D, Keirsbilck J Van, Dubon Garcia A, et al. Enhancing the value of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia: Cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Dec 1;26:31–7.
27. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, 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.

Bijlage I

Risk assessment

Risk for preeclampsia

Risks can be derived from maternal history and any combinations of biomarkers. Useful markers at 11-14 weeks are mean arterial pressure (MAP), uterine artery PI (UTPI) and serum PLGF (or PAPP-A when PLGF is not available).

The values for PLGF and PAPP-A depend on maternal characteristics and reagents used for analysis and they therefore need to be converted into MoMs. In the application below you can either use the MoM values reported by the laboratory or provide the raw data and the MoM values will be calculated.

Please record the following information and then press Calculate.

Pregnancy type

Singleton or twins

Pregnancy dating

Fetal crown-rump length

 mm (45-84 mm)

Examination date

 dd-mm-yyyy

Maternal characteristics

Date of birth

 dd-mm-yyyy

Height

 cm ft in

Weight

 kg lbs

Racial origin

Smoking during pregnancy

☐ Yes ☐ No

Mother of the patient had PE

☐ Yes ☐ No

Conception method

Medical history

Chronic hypertension

☐ Yes ☐ No

Diabetes type I

☐ Yes ☐ No

Diabetes type II

☐ Yes ☐ No

Systemic lupus erythematosus

☐ Yes ☐ No

Anti-phospholipid syndrome

☐ Yes ☐ No

Obstetric history

☐ Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks)

☐ Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks)

Biophysical measurements

Mean arterial pressure ¹

 mmHg

Mean uterine artery PI ¹

Date of measurement

 dd-mm-yyyy

Biochemical measurements

Includes serum PLGF

☒ No ☐ MoM ☐ Raw data

Includes serum PAPP-A

☒ No ☐ MoM ☐ Raw data

Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment

Titel van de studie: Onderzoek naar de invoering van het gebruik van een berekeningsmodule om het risico op zwangerschapsvergiftiging in te schatten in het eerste trimester van de zwangerschap.

Officiële titel: De meerwaarde van implementatie van het FMF algoritme in een perifeer ziekenhuis om het risico op pre-eclampsie in te schatten in het eerste trimester.

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

WAT IS HET DOEL VAN DE STUDIE?

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie met als doel de meerwaarde te onderzoeken van het toepassen van een berekeningsmodule (het FMF algoritme, Fetal Medicine Foundation) om zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie) op te sporen.

Zwangerschapsvergiftiging is een complicatie waarbij er sprake is van een te hoge bloeddruk en eiwitverlies in de urine en/of andere tekenen van orgaandysfunctie. De oorzaak van pre-eclampsie ligt in een minder goede werking van de moederkoek (placenta). De ernst van pre-eclampsie kan sterk wisselen. Onbehandeld kan deze ziekte voor de moeder en het ongeboren kindje een gevaar betekenen.

Tijdens de geplande consultatie op 12 weken zwangerschapsduur, registreert de gynaecoloog een aantal klinische en echografische gegevens. Daarnaast wordt er ook een tube bloed afgenomen waarin PIGF, een nieuwe pre-eclampsie merker in het bloed, wordt bepaald in het labo. Deze gegevens worden samen met het resultaat van de bloedname, ingegeven in een berekeningsmodule. Het resultaat van deze berekening geeft een inschatting van het risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie in de loop van de zwangerschap.

Het doel van de studie is dus om meer patiënten met een verhoogd risico op pre-eclampsie vroegtijdig te detecteren om zo de nodige maatregelen te kunnen nemen en U nog beter te kunnen begeleiden. Bovendien kan in geval van een verhoogd risico preventief gestart worden met acetylsalicylzuur/Aspirine. Studies tonen aan dat dit het risico op zwangerschapsvergiftiging significant kan doen afnemen. De resultaten worden gebruikt om de meerwaarde van het algoritme te bepalen ten opzichte van de huidige risico-inschatting.

WAT HOUDT DEELNAME AAN DE STUDIE IN VOOR U?

Wanneer u besluit deel te nemen aan de studie, zal tijdens de 12 weken consultatie een extra bloedbuis worden afgenomen, voor de bepaling van de biomarker, PIGF. Daarnaast worden door de onderzoeker een aantal gegevens uit uw patiëntendossier verzameld, zie 6.2.

HOEVEEL PATIËNTEN ZULLEN AAN DEZE STUDIE DEELNEMEN?

Deelname aan deze studie zal voorgesteld worden aan alle zwangere vrouwen in het 1^{ste} trimester in opvolging in het OLV ziekenhuis campus Aalst en Asse.

WAT IS DE DUUR VAN DEZE STUDIE?

U hoeft geen extra tijd te voorzien voor deze studie. Uw deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken in vergelijking met de opvolging van uw zwangerschap zonder deelname aan de studie. Tijdens de bloedafname voorzien voor uw opvolging zal een extra bloedbuis afgenomen worden.

WAT WORDT VERWACHT VAN DE DEELNEMER?

Er zijn geen verwachtingen t.o.v de deelnemers. Enkel de bereidwilligheid een extra bloedbuis te laten afnemen.

WELKE PROCEDURES VINDEN TIJDENS DE STUDIE PLAATS?

Procedures:

Bloedafname

Tijdens de bloedafname voorzien voor de opvolging van uw zwangerschap zal er maximaal 1 extra bloedbuis afgenomen worden (~7 mL bloed).

Studieverloop:

Na de bloedafname zal de biomerker PIGF bepaald worden in het labo, na deze bepaling wordt uw staal vernietigd.

Het resultaat van deze analyse wordt gebruikt voor de berekening van uw risico op pre-eclampsie, in combinatie met volgende gegevens uit het medisch dossier:

- Geboortedatum
- Etniciteit
- Lengte en gewicht (BMI)
- Roker
- Medische voorgeschiedenis (diabetes, chronische hypertensie, systemische lupus, antifosfolipiden syndroom)
- Uitkomst van eerdere zwangerschap(pen)
- Familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie
- Huidige medicatie
- Één- of meerling
- Resultaat van bloeddrukmeting
- Resultaat van echografie

WAT ZIJN UW RECHTEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw opvolging of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het OLV Ziekenhuis Aalst. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (a), en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt, zal gecodeerd worden (enkel de lokale onderzoeker kan een terugkoppeling maken naar uw dossier). Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie.

Gegevens uit het patiëntendossier worden verwerkt in het kader van de verbeteringsprocessen van de organisatie en de gezondheidszorg in het algemeen.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)

Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel

Tel. +32 2 274 48 00

e-mail: contact@apd-gba.be

Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Verzekering

Het OLV Ziekenhuis Aalst voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004. Indien de arts van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden.

WAT ZIJN DE RISICO'S EN VERWACHTE VOORDELEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Uw deelname aan dit onderzoek heeft als voordeel dat de gynaecoloog zal beschikken over extra informatie om het risico op pre-eclampsie in te schatten, waardoor preventieve behandeling en nauwere opvolging kunnen opgestart worden.

De te verwachten risico's zijn minimaal. Bij deze studie wordt tot 1 buisje bloed extra afgenomen. Een bloedafname kan tijdelijk, licht ongemak en een blauwe plek veroorzaken. Het is eveneens mogelijk dat u zich draaierig voelt tijdens of kort na de bloedafname.

ZIJN ER KOSTEN VERBONDEN AAN DE DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor u.

IS EEN VERGOEDING VOORZIEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Er wordt geen vergoeding voorzien voor deelname aan de studie.

TOT WIE KUNT U ZICH RICHTEN IN HET GEVAL VAN PROBLEMEN OF INDIEN U VRAGEN HEEFT?

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de arts of een medewerker van zijn of haar team:

Naam: Apr. Marth Briers

Adres: OLV Ziekenhuis Aalst, Moorselbaan 164, 9300 Aalst

Telefoonnummer: 053/724280

TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNEMERS AAN EEN EXPERIMENT

Referentienummer van de deelnemer voor deze studie	
--	--

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

Ik heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment" pagina 1 tot en met 6 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere opvolging.
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren.
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het OLV Ziekenhuis Aalst en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard. Ik ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking ervan.

Ik stem in om deel te nemen aan de volgende delen van de studie:

- (1) De afname van max 1 extra bloedbuis (~7 mL bloed) tijdens de bloedafname voorzien op 12 weken voor mijn opvolging. Ik begrijp dat deze bloedstalen geanalyseerd worden in het labo (OLV Ziekenhuis Aalst). Na analyse worden de stalen vernietigd.
- (2) Het delen van een aantal basisgegevens uit mijn patiëntendossier

Naam en voornaam van de deelnemer	Handtekening	Datum
Naam en voornaam van de arts	Handtekening	Datum

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.	
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	

Risk for preeclampsia

Pregnancy type

Singleton or twins

Singleton

Pregnancy dating

Fetal crown-rump length

60 mm

Examination date

29/07/2022

Maternal characteristics

Date of birth

29/10/1981

Height

172 cm

Weight

75 kg

Racial Origin

White

Smoking during pregnancy

☐ Yes ☒ No

Mother of the patient had PE

☐ Yes ☒ No

Conception method

In vitro fertilizati

Medical history

Chronic hypertension

☐ Yes ☒ No

Diabetes type I

☐ Yes ☒ No

Diabetes type II

☐ Yes ☒ No

Systemic lupus erythematosus

☐ Yes ☒ No

Anti-phospholipid syndrome

☐ Yes ☒ No

Obstetric history

☒ Nulliparous (no previous pregnancies at ≥24 weeks)

☐ Parous (at least one pregnancy at ≥24 weeks)

Biophysical measurements

Mean arterial pressure

mmHg

Measurement 1

	Systolic	Diastolic
Left	121	72
Right	131	77

Measurement 2

	Systolic	Diastolic
Left	125	79
Right	117	69

Bereken MAP

Mean uterine artery PI

1,51

Date of measurement

29/07/2022

Biochemical measurements

Includes serum PLGF

☐ No ☐ MoM ☐ Raw data

Includes serum PAPP-A

☐ No ☐ MoM ☐ Raw data