

Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen?

Referentie

Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753

Duiding

Isabelle Dehaene, Kristien Roelens, Vrouwenkliniek, UZ Gent; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Welke risicofactoren voor pre-eclampsie zijn nuttig om op te sporen vóór een zwangerschapsduur van 16 weken?

Achtergrond

Versillende meta-analyses toonden aan dat het relatieve risico van pre-eclampsie met 20 tot 40% daalt wanneer matig tot hoog risicopatiënten aspirine toegediend krijgen (1-3). Uit de meest recente meta-analyse blijkt dat de winst groter is wanneer aspirine vóór de 16de zwangerschapsweek wordt opgestart (3). De inschatting van het risico op pre-eclampsie varieerde sterk tussen de verschillende geïnccludeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies. Sommige studies gebruikten naast klinische ook echografische parameters (4,5). Volgens de meest recente richtlijn (6) wordt een lage dosis aspirine aanbevolen wanneer minstens 1 van volgende risicofactoren aanwezig zijn: voorgeschiedenis van pre-eclampsie, meerlingzwangerschap, chronische arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mmHg), diabetes mellitus type I of II, nierziekte en auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematosus en antifosfolipidensyndroom). Het absolute en relatieve belang van deze en andere risicofactoren is echter nog niet onderzocht.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Embase van 2000 tot juni 2015
- alleen Engelstalige publicaties waarvan een abstract beschikbaar is.

Geselecteerde studies

- 92 grote ($n \geq 1000$) cohortstudies (waarvan 37 prospectief en 55 retrospectief) die het verband tussen pre-eclampsie en ten minste 1 risicofactor uit een vorige of in de huidige zwangerschap onderzochten; met vermelding van het aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep; beperkt tot patiëntspecifieke risicofactoren die in het eerste trimester aanwezig kunnen zijn en die gemakkelijk door de patiënt herinnerd of door de arts in het vorige zwangerschapsdossier opgezocht kunnen worden.

Bestudeerde populatie

- 25 356 688 zwangerschappen in 27 landen (40 studies in Europa en 30 in Noord-Amerika), gemiddeld 275 616 (SD 704 906) deelnemers per studie; 57 studies beperkt tot eenlingzwangerschappen; 9 studies excludeerden zwangerschappen die eindigden in doodgeboorte en 18 studies excludeerden zwangerschappen met pre- of postnatale diagnose van congenitale afwijkingen.

Uitkomstmeting

- gepoold relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor elke risicofactor, berekend op basis van het gepoolde aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep
- **populatie attributieve fractie (PAF)** voor elke risicofactor, berekend op basis van het gepoold relatief risico
- voor 3 risicofactoren (voorgeschiedenis van pre-eclampsie, chronische hypertensie en BMI >30 voor de zwangerschap) deed men een sensitiviteitsanalyse (met alleen prospectieve studies), construeerde men een funnel plot en controleerde men in een post-hoc analyse of de berekende relatieve risico's overeenkwamen met de gecorrigeerde relatieve risico's zoals vermeld in de originele studies
- number needed to prevent (NNP)-drempel met aspirine wanneer een bepaalde risicofactor aanwezig is, naargelang men uitgaat van een relatieve risicoreductie in pre-eclampsie van 10%, 30% en 50% met aspirine.

Resultaten

- het gepoold relatief risico voor elke risicofactor was statistisch significant groter dan 1,0 behalve voor intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus; RR was het hoogst voor een voorgeschiedenis van pre-eclampsie en voor chronische hypertensie (zie tabel)
- nullipariteit had de grootste PAF (32,3% (95% BI 27,4-37%)), gevolgd door een BMI >25 vóór de zwangerschap (23,8% (95% BI 22-25,6%)) en een voorgeschiedenis van pre-eclampsie (22,8% (95% BI 19,6-26,3%))
- resultaat was niet verschillend in de sensitiviteitsanalyse, de funnel plots waren globaal symmetrisch, er was >75% overeenkomst met de gepubliceerde gecorrigeerde relatieve risico's
- uitgaande van een relatieve risicoreductie van 30% en 50% na toediening van een lage dosis aspirine, vallen de bovengrenzen van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempels van alle risicofactoren (behalve intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus) onder een afkapwaarde van 250; uitgaande van een relatieve risicoreductie van 10%, valt alleen voor antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempel onder de afkapwaarde van 250.

Tabel. Statistisch significante gepoolde relatieve risico's (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) en statistische heterogeniteit voor pre-eclampsie met een bepaalde risicofactor.

	RR (95% BI)	I ²
Voorgeschiedenis van pre-eclampsie	8,4 (7,1-9,9)	96
Chronische hypertensie	5,1 (4,0-6,5)	98
Diabetes	3,7 (3,1-4,3)	79
Meerlingzwangerschap	2,9 (2,6-3,1)	67
BMI >30 vóór de zwangerschap	2,8 (2,6-3,1)	98
Antifosfolipidensyndroom	2,8 (1,8-4,3)	0
Doodgeboorte in voorgeschiedenis	2,4 (1,7-3,4)	0
BMI >25 vóór de zwangerschap	2,1 (2,0-2,2)	89
Nullipariteit	2,1 (1,9-2,4)	90
Voorgeschiedenis van abruptio placentae	2,0 (1,4-2,7)	61
Chronische nierziekte	1,8 (1,5-2,1)	44
Geassisteerde voortplanting	1,8 (1,6-2,1)	79
Maternale leeftijd >40 jaar	1,5 (1,2-2,0)	95
Maternale leeftijd >35 jaar	1,2 (1,1-1,3)	92

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er verschillende praktische klinische risicofactoren bestaan, die alleen of gecombineerd, vrouwen vroeg in de zwangerschap kunnen identificeren met een hoog risico op pre-eclampsie. Deze gegevens kunnen gebruikt worden om een klinisch predictiemodel voor pre-eclampsie te ontwikkelen en helpen om aspirine profylaxe tijdens de zwangerschap al dan niet op te starten.

Financiering van de studie

'Knowledge Synthesis'-beurs van de Canadian Institutes for Health Research; de 3^e auteur heeft een zetel in de Canadian Institutes for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review gebruikten slechts twee elektronische databanken en zochten alleen naar Engelstalige artikels, gepubliceerd ná 2000, waarvan een abstract beschikbaar is. Niettegenstaande deze beperking vonden ze een groot aantal studies en de uitgevoerde funnel plots laten geen publicatiebias vermoeden. Misschien biedt de beperking tot Engelstalige studies ook een voordeel omdat we daardoor de resultaten gemakkelijker kunnen extrapoleren naar onze zorgcontext. Bijna alle studies vonden plaats in Europa of de Verenigde Staten. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en abstraheerden de studiegegevens. Bij onenigheid werd een derde auteur geraadpleegd. Alleen cohortstudies met meer dan 1 000 deelnemers kwamen in aanmerking voor inclusie, waardoor men voldoende power had om minder voorkomende maar potentieel belangrijke risicofactoren op te sporen. Men includeerde naast prospectieve ook retrospectieve cohortonderzoeken, die een grotere kans op selectiebias hebben. Een sensitiviteitsanalyse van alleen prospectieve cohortonderzoeken kon echter geen verschil in gepoolde relatieve risico's aantonen. De cohortstudies moesten het aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep vermelden. Dat inclusiecriteria is belangrijk om de gepoolde effectmaten te kunnen berekenen. Twee derde van de studies gebruikte een gestandaardiseerde klinische definitie van pre-eclampsie. Men beperkte zich tot risicofactoren die op een nauwkeurige manier in de dagelijkse praktijkvoering en vóór 16 weken zwangerschapsduur opgespoord kunnen worden. Zo werd familiale voorgeschiedenis niet opgenomen wegens het hoge risico op **recall bias**. Daarnaast hebben studies aangetoond dat aspirine effectiever is wanneer het wordt gestart vóór een zwangerschapsduur van 16 weken (3). Omwille van de hoge statistische heterogeniteit maakten de onderzoekers gebruik van het random effects model. De voordelen en beperkingen van dit model werden reeds eerder besproken in Minerva (7). Voor sommige risicofactoren was er ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Zo varieerde nierziekte bijvoorbeeld van een matige tot een ernstige achteruitgang in nierfunctie.

Interpretatie van de resultaten

Met alle onderzochte risicofactoren, behalve met voorgeschiedenis van intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus, was er een statistisch significant verhoogd risico op pre-eclampsie. De auteurs waarschuwen echter dat het verband tussen enerzijds groeiretardatie en systemische lupus erythematosus en anderzijds pre-eclampsie in respectievelijk slechts 1 en 2 studies onderzocht is. Het gepoolde relatieve risico was het grootst met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis en met chronische hypertensie. Voor beide uitkomstmaten was er een statistisch significante overeenkomst met de gecorrigeerde relatieve risico's in de originele publicaties. Op basis van de berekening van de populatie attributieve fracties lijken de risicofactoren nullipariteit, BMI >25 en voorgeschiedenis van pre-eclampsie op bevolkingsniveau de grootste impact te hebben. Om te achterhalen welke risicofactoren een rol zouden kunnen spelen bij de inschatting van het nut

van een profylactische behandeling met aspirine berekende men de number needed to prevent (NNP)-drempel voor elke risicofactor. Deze waarde komt overeen met het maximale aantal vrouwen dat de risicofactor heeft, willen we met aspirine 1 geval van pre-eclampsie voorkomen. Als afkapwaarde hanteerde men een NNP-drempel van 250, wat overeenkomt met een matige winst van 0,05 in QALY's (8). Gebruiken we een meer voorzichtige relatieve risicoreductie van 10% [met profylactisch gebruik van aspirine], dan zien we dat de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempel onder de afkapwaarde van 250 valt voor antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting. We kunnen dus een klinisch relevante winst met profylactisch gebruik van aspirine bekomen met minder dan 250 zwangere vrouwen die deze risicofactor hebben.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat gemakkelijk te identificeren risicofactoren vóór 16 weken zwangerschapsduur gepaard gaan met een verhoogd risico op pre-eclampsie. Alleen voor het antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting is met profylactisch gebruik van aspirine een klinisch relevante winst te voorspellen.

Voor de praktijk

Om pre-eclampsie te voorkomen wordt een lage dosis aspirine (± 100 mg/d) vanaf een zwangerschapsduur van 12 weken aanbevolen (GRADE B) (6). Volgens een recente meta-analyse is de winst het grootst wanneer men met deze profylactische behandeling start vóór een zwangerschapsduur van 16 weken (3). In afwachting van een predictiemodel dat aan verschillende risicofactoren een bepaald gewicht moet geven, lijkt een profylactische behandeling met aspirine aangewezen wanneer volgende risicofactoren aanwezig zijn: antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 vóór de zwangerschap en geassisteerde voortplanting.

Referenties

1. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2
2. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703. DOI: 10.7326/M13-2844
3. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
4. Dumontier E, Leconte S. Aspirine voor de preventie van pre-eclampsie? *Minerva* 2013;12(9):110-11.
5. Villa PM, Kajantie E, Raikkönen K, et al; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2012;120:164-74. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x
6. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:819-26. DOI: 10.7326/M14-1884
7. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
8. Bartsch E, Park AL, Kingdom JC, Ray JG. Risk threshold for starting low dose aspirin in pregnancy to prevent preeclampsia: an opportunity at a low cost. *PLoS One* 2015;10:e0116296. DOI: 10.1371/journal.pone.0116296