

*Nationaal congres VVOG & CRGOLFB**Bloeddruk en zwangerschap*

Pre-eclampsie: een stand van zaken

Dominique-Jean Bouilliez

Deze gezamenlijke bijeenkomst van de CRGOLFB en de VVOG werkte een programma af dat bijna uitsluitend over verloskunde ging, en met name over hypertensie en pre-eclampsie. Die laatste aandoening is een van de meest voorkomende obstetrische aandoeningen. Ze blijft ernstig en leidt vaak tot complicaties bij de moeder en/of de foetus. De mechanismen zijn complex en worden nog steeds niet goed begrepen, zoals professor Frédéric Debiève (UCLouvain) in herinnering bracht, hoewel een vroege opsporing van essentieel belang is om de complicaties te voorkomen (prof. Asma Khalil, Londen). Zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie moeten multidisciplinair worden aangepakt (prof. Jérôme Cornette, Rotterdam).



Jérôme Cornette (Rotterdam)



Frédéric Debiève (UCLouvain)

PATHOFYSIOLOGIE VAN EEN OBSTETRISCHE AANDOENING DIE NOG STEEDS VRAGEN OPROEPT (FRÉDÉRIC DEBIÈVE, UCLouvain)

Pre-eclampsie is een zwangerschapssyndroom met een verhoging van de bloeddruk — meer dan 140mmHg en/of 90mmHg en optredend na de 20e week van amenorroe —, proteïnurie > 300mg/dag, orgaandysfunctie bij de moeder (nieren, lever, neurologisch,

hematologisch ...) en uteroplacentale dysfunctie. Het kan vroeg optreden, voor de 34e week, en gekenmerkt worden door placenta-dysfunctie en intra-uteriene groeiachterstand. Of het treedt laat op, na de 34e week, bij predispositie van de moeder (cardiovasculair of genetisch) met placenta-senescentie (1).

De incidentie varieert van 4 tot 8%, afhankelijk van de precieze definitie, de regio's en de seizoenen. De risicofactoren zijn genetisch of etnisch, een eerste zwangerschap, de aanwezigheid van comorbiditeiten bij de

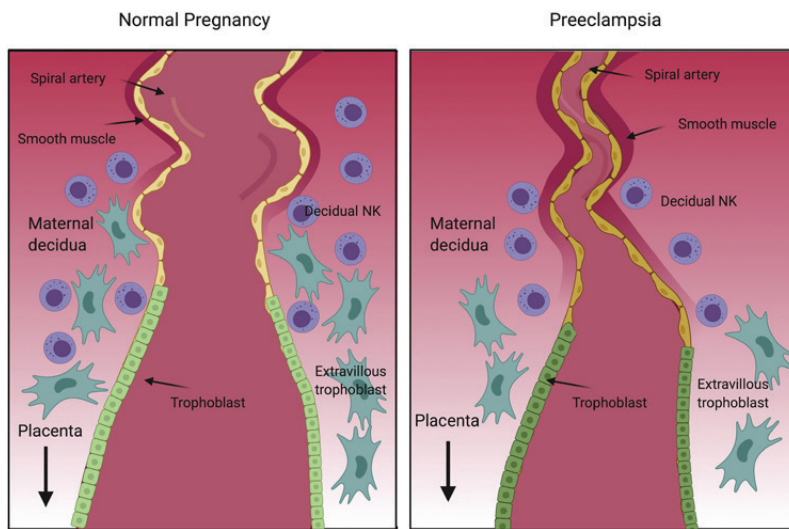
moeder en de individuele kenmerken (BMI, leeftijd, opleiding) of zwangerschapskenmerken (meerlingzwangerschappen, lang interval, in-vitrobevruchting, antecedenten van doodgeboorte of placentaproblemen), omgevingsfactoren enzovoort.

> DE PLACENTA, HET BELANGRIJKSTE ORGAAN VAN DE PATHOFYSIOLOGIE

In de loop van het eerste trimester ontwikkelt de placenta zich in een zuurstofarme omgeving, omdat de trofoblastcel zich aanvankelijk slecht kan verdedigen tegen vrije radicalen. Die hypoxie wordt mogelijk gemaakt dankzij de trofoblastpluggen die het lumen van het achterste deel van de spiraalarteriën afsluiten. Deze pluggen verdwijnen geleidelijk rond 9-10 weken, waardoor een geleidelijke perfusie van de intervillaire ruimte en een geleidelijke verhoging van de partiële zuurstofdruk mogelijk worden. In de hele loop van het eerste trimester en tijdens het eerste deel van het tweede trimester wijzigen de invasieve trofoblastcellen grondig de structuur van de uterine spiraalarteriën en veranderen ze die in uteroplacentaire arteriën.

Figuur 1:

Ontoereikende remodelling van de spiraalarteriën ([5]).



Daarin leidt de invasie van de arteriële wand door de extravillieuze trofoblastcel tot de totale verdwijning van de gladde spiercellaag van de arteriën en van de endotheelcellen van de moeder, die vervangen worden door de extravillieuze trofoblast die een endovasculair fenotype aanneemt. De tunica van de arterie wordt atoon, ongevoelig voor vasoactieve elementen. Deze utero-placentale slagaders hebben een groot kaliber, en door hun nieuwe structuur kan het utero-placentale debiet in de loop van de zwangerschap aanzienlijk toenemen.

Een van de belangrijkste gevolgen van de remodelling voor de utero-placentale bloedstroom is dat de eindsegmenten van de slagaders trechtervormig uitzetten naarmate ze de placenta naderen. De remodelling heeft op zich een vrij beperkte invloed op het volume van de bloedstroom naar de placenta, en dus op de oxygenatie. Het vermindert echter wel de snelheid en de pulsatileit van het bloed van de moeder, wat essentieel is om schade aan de kwetsbare villi van de placenta en microvilli te voorkomen (1).

Wanneer trofoblasten echter niet in staat zijn om de baarmoederslagaders voldoende te remodelleren om ze op het einde van het eerste trimester te dilateren (Figuur 1), een effect dat mogelijk verband houdt met een verstoord evenwicht van de angiogene facto-

ren, leidt dat tot een verminderde/intermitterende bloedstroom, aanhoudende hypoxie en oxidatieve stress in de placenta, met gevolgen voor de groei van de foetus (2).

Extracellulaire blaasjes zouden hierbij een rol kunnen spelen (3): ze regelen de implantatie, de invasie van trofoblasten, de immuunregulatie en de remodelling van de spiraalarteriën. Ze induceren ook veranderingen onder hypoxie en brengen op hun oppervlak *fms-like tyrosine kinase-1* (FLT-1) en endogline tot expressie, twee anti-angiogene factoren. Hun overvloed houdt verband met de bloeddruk.

> CENTRALE ROL VAN HYPOXIE

HIF-1A komt overmatig tot expressie bij pre-eclampsie, en die overexpressie leidt tot een upregulatie van de hierboven genoemde anti-angiogene factoren, en ook van endotheline-1 (4). Het syncytialisatiedefect houdt eveneens verband met hypoxie, en de remming van deze syncytialisatie tijdens de hypoxie hangt af van HIF-2 α (2), terwijl oplosbaar FLT-1 de endotheeldisfunctie veroorzaakt die tot hypertensie, proteïnurie, HELPP-syndroom (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), longoedeem en eclampsie leidt (5). Hypoxie leidt ook tot een verstoring van het evenwicht van de angiogene factoren (6), terwijl de biologische beschikbaarheid van PlGF beïnvloed wordt door HIF-2 (2).

Vooraleer we een definitief besluit nemen over de belangrijke rol van hypoxie, kunnen we in ieder geval opmerken dat de weerstand van de baarmoeder daalt in het geval van abdominale zwangerschap, dat er in het derde trimester weerstand kan zijn van de baarmoederslagader, dat de weerstand ook daalt in de oog- en radiale slagaders (die geen trofoblast bevatten), dat er ook bij een normale zwangerschap sprake kan zijn van een malperfusie in de placenta en dat 80% van de zwangerschappen met pre-eclampsie voldragen wordt, met een groeiachterstand van 10%.

Bovendien is de cardiovasculaire functie in het geval van pre-eclampsie meestal al vóór de zwangerschap gestoord (7), waardoor sommigen geloven in een cardio-vasculo-placentale as bij het ontstaan van pre-eclampsie (8).

Men kan zich voorstellen dat de hypoxische omgeving een centrale rol speelt in de pathofysiologie van pre-eclampsie: ze veroorzaakt een vermindering van de bloedstroom in de placenta als gevolg van een gebrek aan remodelling van de spiraalarteriën.

PRE-ECLAMPSIE OPSPOREN EN DE RISICO'S VOORKOMEN (ASMA KHALIL, LONDEN)

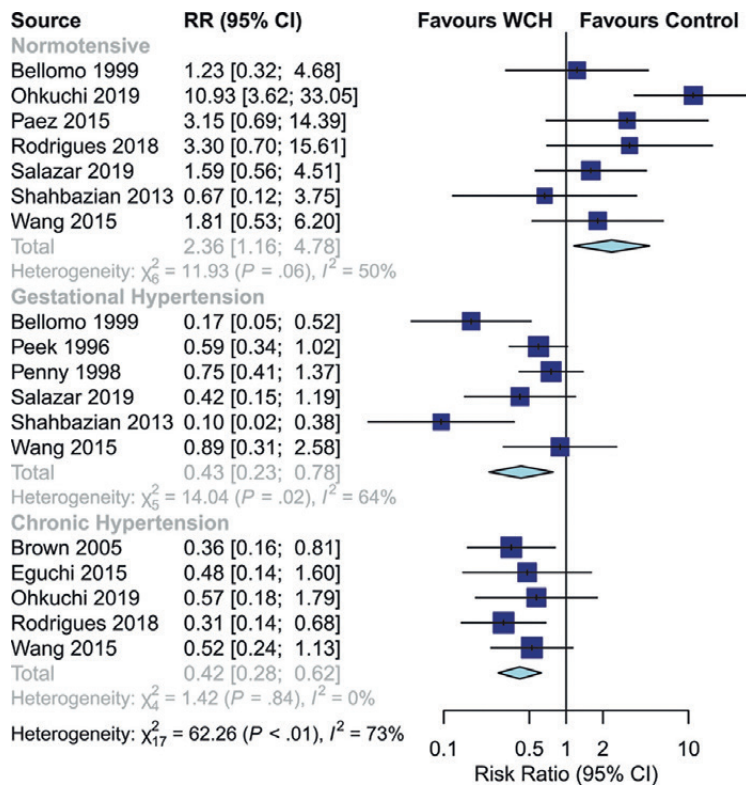
> DE ENE HYPERTENSIE IS DE ANDERE NIET

Asma Khalil herinnerde ons aan de klassieke definitie van pre-eclampsie (zie hierboven) en benadrukte daarna de noodzaak om deze zo compleet mogelijk te maken, met name door ook te zoeken naar tekens die een verstoord evenwicht van angiogene factoren laten vermoeden, in navolging van de aanbevelingen van de *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP). Met deze aanpak kunnen we risicopatiënten beter en vlugger opsporen (9).

De definitie van hypertensie, die door zelfmeting thuis wordt vastgesteld, is onlangs ook aangepast. We spreken daarvan bij een bloeddruk > 140/90mmHg (chronisch of *de novo*) voor de 20e zwangerschapsweek. Er kan ook sprake zijn van witte jashypertensie (> 140/90mmHg bij een normale

Figuur 2:

Risico op pre-eclampsie bij een vrouw met wittejashypertensie (WCH) in vergelijking met normotensieve vrouwen, vrouwen met zwangerschapshypertensie of chronische hypertensie ([11]).



beneden bijgesteld: volgens hen is de bloeddruk normaal bij $< 120/80\text{mmHg}$, hoognormaal bij $120-129/80-89\text{mmHg}$ en is er hypertensie van stadium 1 bij een druk van $130-139/80-89\text{mmHg}$ (15). In die omstandigheden heeft 46% van de Amerikaanse bevolking hypertensie, wat hun cardiovasculaire risico verdubbelt, en is er in eerste instantie behoefte aan een niet-farmaceutische aanpak. Bij wittejashypertensie, dat een risico van 50% op zwangerschapshypertensie en van 8% op pre-eclampsie inhoudt, beveelt de ISSHP trouwens aan om de bloeddruk regelmatig ambulant te controleren, en het als hypertensie te beschouwen als de cijfers hoger zijn dan $135/85\text{mmHg}$ (9).

> WAT IS DE ROL VAN ASPIRINE?

Het RCOG beschouwt het risico op pre-eclampsie als matig bij een eerste zwangerschap, bij een vrouw van > 40 jaar, bij een interval van > 10 jaar tussen 2 zwangerschappen, een BMI van > 35 , en familiale antecedenten van pre-eclampsie en meerlingzwangerschappen. Het is hoog als er voor de zwangerschap al hypertensieve ziekten zijn, bij chronische nierziekte, auto-immuunziekte, antifosfolipidensyndroom, type 1-diabetes of chronische hypertensie (14). Het *National Institute for Health and Care Excellence* (Verenigd Koninkrijk) beveelt op basis van de ASPRE-studie met 1.620 vrouwen (16) aan aspirine te geven in een dosis van $75-150\text{mg/dag}$ vanaf de 12e week tot de bevalling in geval van hypertensie vóór de zwangerschap, chronische nierziekte, diabetes of auto-immuunziekte, en als ≥ 2 van de factoren voor matig risico (zie boven) aanwezig zijn (17). ASPRE heeft immers aangetoond dat bijna 70% van de verblijven op een neonatale afdeling op die manier vermeden kan worden, voornamelijk omdat het aantal bevallingen voor de 32e week drastisch afneemt. Het risico op pre-eclampsie kan worden berekend op basis van een predictieve score die te vinden is op de site *The Fetal Medicine Foundation*, een score die bestaat uit een combinatie van de voorgeschiedenis van de moeder, de biofysische gegevens en de plasma PIGF-spiegel (18).

De Internationale Federatie voor Gynaecologie en Obstetrica beveelt op haar beurt aspirine aan in een dosis van 150mg/dag

bloeddruk thuis), wat voorkomt bij ongeveer 1 patiënte op 4, en van gemaskeerde hypertensie (normale bloeddruk tijdens het consult en abnormaal daarbuiten). Zwangerschapshypertensie wordt gedefinieerd als een bloeddruk $> 140/90\text{mmHg}$, zonder proteïnurie of biologische of hematologische afwijkingen. Ze wordt in ongeveer een kwart van de gevallen gecompliceerd door pre-eclampsie, zelfs als ze van voorbijgaande aard is. De bloeddruk moet strikt gecontroleerd worden (10). Wittejashypertensie levert weliswaar maar half zoveel risico op als zwangerschapshypertensie, maar mag niet worden veronachtzaamd. Ze verhoogt het risico op pre-eclampsie immers met een factor 5, het risico op een laag geboortegewicht met 2,5 en op een vroeggeboorte met 3 (Figuur 2) (11), ook al is de bloeddruk die thuis gemeten wordt altijd lager dan de druk

die op consultatie gemeten wordt, ongeacht de periode van de zwangerschap (12).

In dit verband heeft het Britse *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) 3 groepen gedefinieerd die tijdens de zwangerschap risico lopen: vrouwen met hypertensie (chronische hypertensie, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie), vrouwen met een normale bloeddruk met hoog risico op pre-eclampsie en vrouwen met een normale bloeddruk met een laag risico op pre-eclampsie (13).

De bloeddruk wordt als normaal beschouwd als de systolische druk tussen 110 en 140mmHg ligt, en de diastolische tussen 70 en 90mmHg (14). De *American College of Cardiology/American Heart Association* heeft die cijfers evenwel onlangs naar

vanaf de 12e tot de 36e week indien er bij de moeder risicofactoren zijn met hoge bloeddruk, en een abnormale pulsatiliteitsindex in de baarmoeder en abnormale PIGF-waarden (19). Als het risico in de 12e week laag is, moet het in de 22e week opnieuw geëvalueerd worden. Voor de ISSHP moet de behandeling met aspirine 75-162mg/dag idealiter beginnen in de 16e week en hoe dan ook vóór de 20e week als er bekende risicofactoren voor pre-eclampsie aanwezig zijn (antecedenten van pre-eclampsie, chronische hypertensie, diabetes vóór de zwangerschap, BMI > 30, antifosfolipidensyndroom en begeleide voortplanting) (9). Tot slot blijkt uit een recente studie dat de dosis aspirine van 150mg/dag essentieel is als preventie bij een tweelingzwangerschap (20).

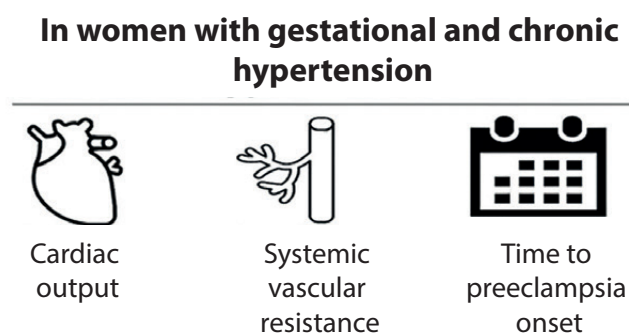
> WAT KUNNEN WE NOG MEER DOEN?

- Het is niet aangetoond dat een hoge dosis van een foliumzuursupplement (4mg/dag) na het 1e trimester pre-eclampsie voorkomt bij vrouwen met een hoog risico (21).

- Het inleiden van de bevalling vanaf de 37e week heeft zin als er zich herhaalde episoden van ernstige hypertensie voordoen ondanks een behandeling met 3 klassen van antihypertensiva, bij progressieve trombocytopenie, progressieve afwijkingen van de levertests of van de urinaire functie, longoedeem, neurologische stoornissen (hoofdpijn, recidiverende scotomen, convulsies) of een zorgwekkende toestand van de foetus.
- Een geplande bevalling biedt een betere prognose voor de moeder dan een niet-geplande (relatief risico = 0,86), ten koste van een hoger aantal opnames op de neonatale afdeling (relatief risico = 1,26), maar heeft geen impact op de mortaliteit (22).
- PIGF-tests maken een snellere diagnose van pre-eclampsie mogelijk, wat het risico voor de moeder beperkt (23).
- Er is extra waakzaamheid nodig inzake de hemodynamische parameters van de moeder als hypertensie gepaard gaat met een te laag gewicht voor de zwangerschapsduur (24).

Figuur 3:

Risico op pre-eclampsie volgens de hemodynamische parameters van de moeder ([25]).



Low High ~2 weeks

Normal High ~5 weeks

Normal normal ~10 weeks

- Vrouwen met hypertensie, een hoge vaatweerstand en laag vaatdebiet lopen het hoogste risico om snel pre-eclampsie te krijgen (**Figuur 3**) (25).
- Voorzichtigheid is geboden bij de volgende zwangerschap, omdat vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad, vóór de conceptie een lager hartdebiet, een hogere bloeddruk en een hogere perifere weerstand hebben (26).
- Vrouwen met pre-eclampsie hebben ook vaker een hoge bloeddruk in het jaar dat op de zwangerschap volgt. Gemaskeerde hypertensie (18% van de vrouwen) en wittejashypertensie (10%) zijn overigens bekende cardiovasculaire risicofactoren. Bij die vrouwen moet daarom systematisch een ambulante meting van de bloeddruk uitgevoerd worden (27).
- Bij die vrouwen is het risico om binnen 2 jaar na de zwangerschap een diagnose van hypertensie te krijgen overigens een factor 6,3 hoger (28).

> SAMENVATTEND:

- Als in het eerste trimester een hoog risico op pre-eclampsie wordt opgespoord, moet de patiënte een lage dosis aspirine krijgen.
- Om de pre-eclampsie vroeg op te sporen, zijn PIGF- en/of sFlt-1-tests nodig vóór de 35e week.
- De bloeddruk thuis monitoren heeft heel wat voordelen.
- Vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelen, moeten achteraf gevolgd worden.

AANPAK VAN HYPERTENSIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP (PROF. JÉRÔME CORNETTE, ROTTERDAM)

> AANPAK VAN EENVOUDIGE HYPERTENSIE

Zodra de bloeddrukwaarden hoger zijn dan 140/90mmHg, heeft de behandeling van de hypertensie tijdens de zwangerschap tot doel deze waarden zo goed mogelijk in de hand te houden, waarbij gestreefd wordt naar 110-140/80-85mmHg, om de risico's voor de moeder en de foetus maximaal te

beperken. De behandeling omvat orale hypertensiva: alfablokkers zoals alfamethyldopa 750 à 3.000mg, die de vaatweerstand verminderen zonder het hartritme te wijzigen. Deze verbinding werkt langzaam en bij het stopzetten treedt er vaak een rebound-effect op. Ze wordt dikwijls gegeven in het postpartum. Een alternatief is nifedipine 30-90mg, een calciumantagonist die de vaatweerstand vermindert en het hartritme verhoogt, of labetalol, een alfa-1- en bètablokker in een dosis van 300 à 2.400mg. Het vermindert de vaatweerstand en het hartritme, maar kan bij de foetus een bètablokkade en neonatale hypoglykemie veroorzaken.

> IN GEVAL VAN PRE-ECLAMPSIE

De behandeling hangt af van het fenotype: nifedipine, NO-donor en vloeistoffen bij een verlaagd hartritme, laag hartdebiet en verhoging van de perifere weerstand; labetalol of methyldopa bij een versneld hartritme, verhoging van het hartdebiet en verlaging van de perifere weerstand.

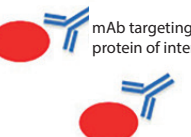
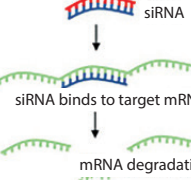
Hypertensieve crisissen (> 160/110mmHg) zijn een echte noodsituatie, want ze kunnen tot cerebrovasculaire accidenten leiden. Ze vereisen een continue monitoring van de moeder (en de foetus), al dan niet invasief, een behandeling met antihypertensia (nicardipine intraveneus [IV] 1-10mg/uur, labetalol IV 20mg-160mg/uur of nifedipine 10mg *per os*), vochtbeperking en magnesiumsulfaat IV 4g/20 minuten en vervolgens 1-2g/uur met neuroprotectie voor de moeder en de foetus.

We spreken van ernstige pre-eclampsie bij bloeddrukwaarden > 160/110mmHg samen met een trombocytopenie (< 100.000/dl), een gestoorde leverfunctie of een aanhoudende ernstige hypochondriale of epigastrische pijn die niet op de behandeling reageert, nierinsufficiëntie (creatininemie > 1,1mg/dl of verdubbeling van de concentratie in afwezigheid van een bekende nierziekte), longoedeem, recente hoofdpijn die niet reageert op de behandeling en niet overeenkomt met een duidelijke diagnose, en gezichtsstoornissen.

Er zijn overigens verschillende behandelingen die nog worden onderzocht (Figuur 4) (29).

Figuur 4:

Geneesmiddelen en medische interventies voor pre-eclampsie die nog in de onderzoeksfase zitten ([30]).

Type of therapeutic intervention	Description	Examples
Repurposed drugs  Proton pump inhibitors Metformin Sulfasalazine	The most commonly pursued approach Advantage: some drugs safety information will be known, allowing efficacy trials to be fast tracked Disadvantage: Limits preclinical discovery to drugs that are already formulated (see comment section)	Pravastatin Esomeprazole Metformin Antithrombin III Sulfasalazine Melatonin
Plasma apheresis 	Filtration of the blood to remove lipids or excessive anti-angiogenic factors. Advantage: Small trials have shown it can remove circulating sFlt-1 (though transiently) Disadvantage: Invasive	Apheresis using columns that are designed to remove sFlt-1
Monoclonal antibodies 	Monoclonal antibodies are highly specific and can be engineered to limit placental transfer Advantage: Exquisitely specific Disadvantage: Expensive, and still needs more safety data in pregnancy	Etenexcept (anti-TNFα) Eculizumab (complement inhibitor)
Gene silencing 	siRNA are short strands of RNA that exploit intracellular machinery to reduce the expression of target genes and proteins Advantage: Exquisitely specific Disadvantage: Still requires 'first in human' phase I trials	siRNAs targeting sFlt-1 or angiotensinogen

> WANNEER MOET DE BEVALLING GEPLAND WORDEN?

Beëindiging van de zwangerschap is noodzakelijk als de waarden niet onder controle te houden zijn, bij het HELPP-syndroom, nierinsufficiëntie, neurologische stoornissen (eclampsie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom), longoedeem of foetale nood.

De bevalling wordt gepland op 34 weken bij ernstige pre-eclampsie, op 37 weken als ze niet gecompliceerd is en op 37-39 weken bij zwangerschapshypertensie. De bevalling ver-

loopt onder epidurale verdoving als er geen trombocytopenie is, en anders onder spinale anesthesie. Over de vraag of er opioïden toegediend moeten worden bij intubatie in geval van een hypertensieve crisis blijft discussie bestaan.

Hoe dan ook vereisen bepaalde groepen van vrouwen bijzondere aandacht binnen een multidisciplinair team, met name vrouwen met chronische nieraandoeningen, auto-immuunziekte (lupus, antifosfolipidensyndroom), chronische cardiopathie enzovoort. Die laatste leiden in 3,5% van de gevallen tot

overlijden, in de helft van deze gevallen door hartinsufficiëntie (30).

> DE TOEKOMST VEILIGSTELLEN

Het is belangrijk om bij pre-eclampsie in het postpartum het cardiovasculaire risico op lange termijn in gedachten te houden,

dat des te groter is naarmate de bevalling gecompliceerder was (31). Bij wijze van conclusie gaf Jérôme Cornette het volgende mee: *“Op lange termijn is het risico op cardiovasculaire ziekten 7,71-maal groter bij vroege pre-eclampsie en 2,15-maal bij pre-eclampsie. Daarom is het nodig om deze aandoening*

multidisciplinair aan te pakken en zowel tijdens als na de zwangerschap de hemodynamische parameters structureel te controleren, de levensstijl aan te passen (lichaamsbeweging is essentieel) en eventueel geneesmiddelen toe te dienen.”

Referenties

- Burton G, Redman C, Roberts J, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ* 2019;366:12381.
- Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferuzzi-Perri A. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update* 2021;27(3):531-69.
- Gebara N, Correia Y, Wang K, Bussolati B. Angiogenic properties of placenta-derived extracellular vesicles in normal pregnancy and in preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2021;22(10):5402.
- Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis. *Biol Reprod* 2012;87(6):134.
- Rana S, Burke S, Karumanchi S. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2020;S0002-9378(20)31196-0.
- Debiève F, Depoix C, Gruson D, Hubinont C. Reversible effects of oxygen partial pressure on genes associated with placental angiogenesis and differentiation in primary-term cytotrophoblast cell culture. *Mol Reprod Dev* 2013;80(9):774-84.
- Foo F, Mahendru A, Masini G, et al. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension* 2018;72(2):442-50.
- Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular system in preeclampsia and beyond. *Hypertension* 2019;73(3):522-31.
- Lai J, Syngelaki A, Nicolaides K, et al. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(5):518.e1-518.e11.
- Brown M, Magee L, Kenny L, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72(1):24-43.
- Johnson S, Liu B, Kalafat E, et al. Maternal and perinatal outcomes of white coat hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2020;76(1):157-66.
- Kalafat E, Mir I, Perry H, et al. Is home blood-pressure monitoring in hypertensive disorders of pregnancy consistent with clinic recordings? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(4):515-21.
- <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-30-self-monitoring-of-blood-pressure-in-pregnancy.pdf>
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug.
- Flack J, Calhoun D, Schiffrin E. The new ACC/AHA hypertension guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Am J Hypertens* 2018;31(2):133-5.
- Wright D, Rolnik D, Syngelaki A, et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(6):612.e1-612.e6.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>.
- <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
- Poon L, Shennan A, Hyett J, 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 Gynaecol Obstet* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
- Kalafat E, Shirazi A, Thilaganathan B, Khalil A. The role of aspirin in prevention of preeclampsia in twin pregnancies: does the dose matter? *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(3):457-8.
- Wen S, White R, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ* 2018;362:k3478.
- Chappell L, Brocklehurst P, Green M, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10204):1181-90.
- Duhig K, Myers J, Seed P, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10183):1807-18.
- Perry H, Binder J, Gutierrez J, et al. Maternal haemodynamic function differs in pre-eclampsia when it is associated with a small-for-gestational-age newborn: a prospective cohort study. *BJOG* 2021;128(2):167-75.
- Kalafat E, Perry H, Bowe S, et al. Prognostic value of maternal cardiovascular hemodynamics in women with gestational hypertension and chronic hypertension in pregnancy. *Hypertension* 2020;76(2):506-13.
- Foo F, Mahendru A, Masini G, et al. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension* 2018;72(2):442-50.
- Benschop L, Duvekot J, Versmissen J, et al. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. *Hypertension* 2018;71(3):491-8.
- Giorgione V, Ridder A, Kalafat E, et al. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021;128(3):495-503.
- Tong S, Kaitu'u-Lino T, Hastie R, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020;S0002-9378(20)31071-1.
- Ramlakhan K, Roos-Hesselink J. Promising perspectives on pregnancy in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021 Oct 12;ehab692.
- Sattar N, Greer I. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325(7356):157-60.



Gunaïkeia
www.gunaikeia.be
op internet