

Kritische beschouwing van de HYPITAT I studie

Versie 1.2, 18 januari 2017

Auteur: Lianne Zondag

Aanleiding

Actuele ontwikkelingen op het gebied van integrale zorg en ontwikkeling van regionale protocollen over uiteenlopende onderwerpen in de verloskundige zorg kunnen aanleiding zijn om ondersteunende producten op te stellen. Na publicatie van de HYPITAT I studie in 2009¹⁻⁴ heeft er in veel regio's een verschuiving plaatsgevonden in het beleid bij hypertensie en milde pre-eclampsie à terme en zijn regionale protocollen aangepast. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) kreeg meermaals de vraag of aanpassingen in het beleid op basis van de HYPITAT I studie terecht zijn en over de counseling van vrouwen met hypertensie en milde pre-eclampsie in de eerste lijn.

De afdeling richtlijnen & wetenschap heeft vervolgens een kritische beschouwing van de HYPITAT I studie gemaakt en deze besproken in de werkgroep. Deze kritische beschouwing geeft een overzicht van de inhoud van de HYPITAT I studie en benoemt aandachtspunten bij samenwerking tussen de eerste en tweede lijn ten aanzien van wel of niet inleiden bij zwangerschapshypertensie of milde pre-eclampsie à terme en voor de counseling van deze vrouwen. De kritische beschouwing kan door verloskundigen gebruikt worden als hulpmiddel om de discussie te voeren met ketenpartners over zwangerschapshypertensie of milde pre-eclampsie.

Definitie

In de KNOV-standaard 'hypertensieve aandoeningen tijdens zwangerschap, bevalling en kraamperiode' (2011) is zwangerschapshypertensie of pregnancy induced hypertension (PIH) gedefinieerd als een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg en/of systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg gemeten na 20 weken zwangerschap. Hiermee wordt onderscheid gemaakt tussen PIH en pre-existente of chronische hypertensie die in de eerste helft van de zwangerschap is ontdekt.⁵ De standaard volgt daarmee de internationaal geaccepteerde definitie van de 'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy' (ISSHP). De verhoogde bloeddruk dient minimaal twee keer te zijn vastgesteld met een handmeting en met een tussentijd van minimaal 4 uur. Pre-eclampsie (PE) wordt in de standaard gedefinieerd als hypertensie gecombineerd met proteïnurie. Proteïnurie is ≥ 300 mg/24uur eiwitverlies in de urine. In de praktijk worden ook klachten meegenomen bij opstellen van het beleid.

HYPITAT I

In de HYPITAT I studie zijn de uitkomsten vergeleken van vrouwen met PIH of milde PE tussen 36+0 en 41+0 weken zwangerschap waarbij werd afgewacht (controlegroep) of werd ingeleid (interventiegroep).¹⁻⁴ PIH werd gedefinieerd als diastolische bloeddruk ≥ 95 mmHg, twee keer gemeten met een minimale tussenperiode van zes uur. Van milde PE was sprake bij een diastolische bloeddruk van ≥ 90 mmHg, twee keer gemeten met een minimale tussenperiode van zes uur en proteïnurie (tweemaal positief getest op dipstick, ≥ 300 mg eiwit in 24 uur gespaarde urine, eiwit/creatinine ratio van >30 mg/mmol). Zie tabel 1 voor een overzicht van de studie.

De geïncludeerde vrouwen werden gerandomiseerd naar de controle- of interventiegroep. Afhankelijk van de Bishop score, vastgesteld door middel van transvaginaal cervixmeting en vaginaal toucher, werd de wijze van inleiden in de interventiegroep bepaald. Bij een Bishop score onder de 6 werd de cervix grijpt door intracervicaal of intravaginaal prostaglandines of een ballonkatheter. Bij een Bishop-score boven de 6, werden

de vliezen artificeel gebroken en zonodig gestart met bijstimulatie met oxytocine. Gebruik van oxytocine of prostaglandines was afhankelijk van regionaal geldende protocollen.

Vrouwen uit de controlegroep werden gemonitord tot start van de baring, door middel van regelmatige bloeddrukmetingen, proteïnuriescreening en aanvullende bloedtesten indien er sprake was van hypertensie of proteïnurie.

Tabel 1: Overzicht van de HYPITAT I studie

Type studie	Multicenter, open label randomised controlled trial
Periode	oktober 2005 - maart 2008
Onderzoekspopulatie	n=756 Interventiegroep (inleiden): n=377 Controlegroep (afwachten): n=379
Inclusiecriteria	Vrouwen zwanger van een eenling in hoofdligging met amenorroe tussen 36+0 weken en 41+0 weken, die PIH of milde pre-eclampsie hebben ontwikkeld.
Exclusiecriteria	Ernstige PIH of PE, gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 170 mmHg, diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg of proteïnurie ≥ 5 g. Preëxistente hypertensie met medicatie, zwangerschapsdiabetes met insuline, nierziekte, hartziekte, sectio i.a., HELLP-syndroom, oligo-urie < 500mL over 24 uur, longoedeem of cyanosis, HIV seropositief, intraveneuze antihypertensieve medicatie, foetale afwijkingen, verdenking op foetale groeiretardatie, abnormale foetale hartregistratie.
Primaire uitkomstmaat	Slechte maternale uitkomst samengesteld uit: <ul style="list-style-type: none"> - maternale sterfte; - maternale morbiditeit (eclampsie, HELLP-syndroom, longoedeem, trombo-embolische ziekte, placenta loslating); - verergering van het ziektebeeld: minimaal 1 bloeddrukmeting durante partu of post partum (<48 u na bevalling) van systolische bloeddruk ≥ 170 mmHg, diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg of proteïnurie van ≥ 5 g per 24 uur; - post partum hemorragie (> 1000 mL binnen 24 uur post partum).
Secundaire uitkomstmaten	Wijze van bevallen, kwaliteit van leven voor randomisatie, 6 weken en 6 maanden post partum, neonatale mortaliteit en neonatale morbiditeit. Neonatale morbiditeit is samengestelde factor uit: <ul style="list-style-type: none"> - Apgar Score <7 na 5 minuten; - navelstreng pH <7.05; - opname op NICU.

Uitkomsten en conclusie

In totaal werden 756 vrouwen gerandomiseerd in de HYPITAT I studie. Bij 377 vrouwen werd de bevalling ingeleid en 379 vrouwen werden gerandomiseerd naar afwachtend beleid. Vrouwen uit beide groepen waren vergelijkbaar in leeftijd, zwangerschapsduur, pariteit, etniciteit, opleidingsniveau, rookgedrag, BMI en startwaarden van bloeddruk, bloedwaarden en Bishop score. Gelijke percentages werden gediagnosticeerd voor PIH of PE. Medicatiegebruik van beide groepen is vergeleken op het moment dat de baring startte en was in de

afwachterende groep hoger. Vrouwen uit de inleidgroep bevleien gemiddeld 1 week eerder dan vrouwen uit de afwachterende groep (zie tabel 2). Van de vrouwen uit de afwachterende groep werd bij 173 vrouwen (46%) de baring alsnog ingeleid, waarvan 48 vrouwen (28%) hiervoor hebben gekozen.

De samengestelde maat voor slechte maternale uitkomst (zie tabel 1) kwam in de groep die werd ingeleid significant minder vaak voor dan in de groep waarbij werd afgewacht (31% vs. 44%, $p < 0.0001$). Inleiden verminderde niet het risico op hemorragie post partum.

Het percentage sectio's was in de inleidgroep met 14% lager dan in de afwachtergroep (19%), maar dit verschil was niet significant. Er trad geen perinatale sterfte op in deze studie en de neonatale morbiditeit was vergelijkbaar in beide groepen. Daarnaast was er geen verschil in aantal opnames op de intensive care, high care, medium care of op verloskamers voor moeder of kind.

De gemiddelde kosten per zwangere die werd ingeleid was € 7.077,- en € 7.908,- voor vrouwen met afwachterend beleid, een verschil van € 831,-. Dit verschil was niet significant (95%CI; -1564-+144).

De vrouwen uit de HYPITAT I studie hebben vragenlijsten ingevuld ten aanzien kwaliteit van leven. Deze vragenlijsten lieten geen verschil zien tussen de groepen in uitgangssituatie (voor randomisatie), 6 weken als 6 maanden post partum.¹

Tabel 2 overzicht uitkomsten HYPITAT I studie

Factor	Inleiden (n=377)	Afwachterend beleid (n=379)	Relatief risico (95%CI; p-waarde) of p-waarde
Tijd tussen randomisatie en start baring (dagen)	0.79 (0.67-1.0)	6.3 (3.7-10.9)	<0.0001 [#]
AD bij start baring (weken)	38.7 (37.9-39.8)	39.9 (38.9-40.4)	<0.0001 [#]
<i>Start baring</i>			
Spontaan	10 (3%)	200 (53%)	0.05 (0.03-0.09; <0.0001) [#]
Geplande C. S.	1 (<1%)	6 (2%)	0.17 (0.02-1.39; 0.059)
Inleiding	366 (97%)	173 (46%)	2.13 (1.90-2.38; <0.0001) [#]
<i>Medicatie*</i>			
Orale antihypertensiva	67 (18%)	111 (29%)	0.61 (0.47-0.80; <0.0001) [#]
Antihypertensiva i.v.	13 (3%)	39 (10%)	0.34 (0.18-0.62; <0.0001) [#]
Anticonvulsiva i.v.	24 (6%)	46 (12%)	0.53 (0.33-0.84; 0.01) [#]
HELLP syndroom	4 (1%)	11 (3%)	0.37 (0.12-1.14; 0.07)
Spontane vaginale baring	273 (72%)	253 (67%)	1.09 (0.99-1.19; 0.091)
Vaginale kunstverlossing	50 (13%)	54 (14%)	0.93 (0.65-1.33; 0.694)
Sectio Caesarea (secundair)	54 (14%)	72 (19%)	0.75 (0.55-1.04; 0.085)
Negatieve maternale uitkomst	117 (31%)	166 (44%)	0.71 (0.59-0.86; <0.0001) [#]
Geboortegewicht (gram)	3220 (2890-3565)	3490 (3080-3810)	<0.0001 [#]
Neonatale morbiditeit	24 (6%)	32 (8%)	0.75 (0.45-1.26; 0.276)

Getallen geven gemiddelde (interquartile range) of aantal patiënten (%) weer.

*De percentages geven weer hoeveel vrouwen medicatie heeft ontvangen tot aanvang van de baring.

[#] verschil is statistisch significant

Beschouwing van het onderzoek

Definities

In de HYPITAT I studie werden vrouwen gediagnosticeerd met PIH indien er sprake was van een diastolische bloeddruk ≥ 95 mmHg en < 110 mmHg, tweemaal gemeten met minimaal 6 uur tijdsverschil. Voor de systolische bloeddruk werd alleen de afkapwaarde van ≥ 170 mmHg gebruikt voor ernstige hypertensie. Deze definitie van PIH is anders dan de internationaal geldende definitie die ook in Nederland wordt gebruikt.^{5,6} Internationaal geldt als definitie een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg en/of systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg, tweemaal gemeten met een tussenperiode van minimaal 4 uur.^{5,7} Door dit verschil in definitie zijn de resultaten van deze studie niet één op één bruikbaar voor alle vrouwen met PIH.

Proteïnuriebepaling

In de HYPITAT I studie wordt proteïnurie bepaald door twee keer of meer positief getest op een dipstick, > 300 mg eiwit in 24 uren urine of kreatine/eiwit ratio van > 30 mg/mmol maar < 5 gram. De gouden standaard om proteïnurie vast te stellen is een proteïnuriebepaling in urine die gedurende 24 uur is verzameld (ISSHP).^{5,6} Er is niet bekend welke dipsticks in het onderzoek zijn gebruikt, waardoor niet bekend is hoe de testeigenschappen van de dipsticks zijn. In de studie wordt er tweemaal getest, maar dit zal weinig verbeteren aan de betrouwbaarheid van de test.

Samengestelde uitkomstmaten

Zowel de primaire als de secundaire uitkomsten zijn samengestelde maten. Door gebruik te maken van samengestelde uitkomstmaten maakt dat de kans om een significant verschil te vinden groter.⁸ Een nadeel van samengestelde maten is dat je niet weet of het significante verschil voor alle factoren in de samengestelde uitkomstmaat geldt of alleen voor specifieke factoren.

Neonatale uitkomsten

De kinderen in de inleidgroep werden gemiddeld een week eerder geboren en hadden een significant lager geboortegewicht. Onduidelijk is wat hiervan de betekenis is voor de gezondheid van deze kinderen op langere termijn. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het optreden en gevolgen van hyperbilirubinemie, longrijping, problemen bij temperatuurregulatie en bij (borst)voeding.^{9,10} Nu zijn alleen de redenen voor opname op de neonatale intensive care unit (NICU) benoemd, wat een erg grove uitkomstmaat is.

Geen cliëntervaringen

In totaal hebben 397 vrouwen randomisatie voor de studie geweigerd. Opvallend van deze groep vrouwen is dat het merendeel ($n=324$, 82%) gekozen heeft voor afwachtend beleid in plaats van inleiding. Deze aantallen doen vermoeden dat vrouwen graag inspraak in het beleid hebben. Helaas is in de HYPITAT I studie niet gevraagd naar de ervaringen van vrouwen ten aanzien van het gevoerde beleid.

Analyse

De statistische analyse is gedaan volgens het principe van 'Intention to treat'. Dit houdt in dat de gegevens geanalyseerd worden op basis van de behandeling waar naar gerandomiseerd is in plaats dat geanalyseerd wordt op basis van de daadwerkelijk toegepaste behandeling.^{11,12} In de HYPITAT I studie wordt 46% van de vrouwen in de afwachtende groep alsnog ingeleid, wat interpretatie van het behandelingseffect (inleiden) lastig maakt.

Verskil in pariteit

Het risico op hypertensieve aandoeningen is hoger bij nulliparae dan bij multiparae⁵, daardoor is ook te verklaren dat er een hoog percentage (71-72%) nulliparae geïncludeerd is in de studiepopulatie. Uit de subgroepanalyse blijkt dat multiparae geen verhoogd risico hebben op slechte maternale uitkomsten (RR 0.78, 95%CI 0.55-1.13) of op een sectio caesarea (RR 1.39, 95%CI 0.45-4.23). Met andere woorden, op basis van deze studie heeft vervroegd inleiden bij multiparae geen effect op de uitkomsten.

Verskil PIH en PE

Hypertensie en milde pre-eclampsie zijn samengevoegd tot 1 groep. De kans op nadelige uitkomsten wordt het meest beschreven bij vrouwen met pre-eclampsie.^{13, 14} In de twee weergegeven subgroepanalyses lijken de verslechterde maternale uitkomsten alleen significant te zijn bij vrouwen met PE (RR 0.61, 95%CI 0.45-0.82) en niet bij vrouwen met alleen PIH (RR 0.81, 95%CI 0.63-1.03). Dus vervroegd inleiden bij vrouwen met alleen PIH geeft geen verschil in uitkomsten.

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is geëvalueerd door middel van vragenlijsten voor randomisatie, bij 6 weken en 6 maanden post partum en lieten beide geen verschil zien tussen de groepen. De vragenlijst over kwaliteit van leven van de HYPITAT I studie is gecombineerd met de kwaliteit van leven vragenlijsten van de DIGITAT- en WOMB studie.¹⁵ Hieruit bleek dat vrouwen die een keizersnede hadden gehad lager scoorden op kwaliteit van leven 6 weken postpartum vergeleken met vrouwen die vaginaal bevielen.

Inleiden en risico op sectio

Tot op heden is er geen duidelijkheid of inleiden van de baring leidt tot een toename van het aantal sectio's.¹⁶ De HYPITAT I studie laat geen verhoogd risico op een sectio zien. Aangezien dit een secundaire uitkomstmaat is met 46% cross-over bij een intention to treat analyse, zijn deze uitkomsten niet generaliseerbaar voor de hele populatie.

Counseling

Gebaseerd op de uitkomsten van de HYPITAT I studie blijkt het effect van inleiden gering bij vrouwen met milde PE of PIH. Hierdoor is geen eenduidig advies te geven en is volledige counseling van belang. In de counseling dient te worden besproken dat afwachten en een adequate monitoring een veilige optie is, zeker voor multiparae en vrouwen met alleen PIH.

Samengevat kan in de counseling bij vrouwen met PIH of milde PE worden verteld dat:

- inleiden in geval van milde PE de kans op ernstige hypertensie verkleint;
- inleiden in geval van PIH of milde PE geeft **geen** verbetering in risico op sterfte en maternale morbiditeit (eclampsie, HELLP, longoedeem, trombo-embolische ziekte, placenta loslating of hemorragie post partum (HPP) >1000ml);
- inleiden in geval van PIH of milde PE **geen** verbetering geeft in slechte neonatale uitkomsten. Bij inleiden hadden kinderen een lager geboortegewicht;
- multiparae hebben **geen** verhoogd risico op slechte maternale uitkomsten;
- afwachten is een reële optie. Moeder is te monitoren en er zijn **geen** verschillen voor de neonaat gevonden.

Overwegingen van belang voor samenwerking tussen eerste en tweede lijn

- De gouden standaard voor het diagnosticeren van PE is een proteïnuriebepaling uit 24 uren urine. Hierdoor wordt de kans kleiner om PE te missen of onterecht vast te stellen.
- De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft geen standpunt ingenomen ten aanzien van inleiden of afwachten indien er sprake is van PIH of milde PE.⁶ De National Institute for Health and Care Excellence (NICE) maakt in haar richtlijn, mede gebaseerd op de HYPITAT I studie, onderscheid tussen PE en PIH.¹⁴ De NICE (2011) raadt inleiden van de bevalling binnen 24-48 uur aan voor vrouwen met PE gecombineerd met milde of matige hypertensie vanaf 37+0 weken. Voor vrouwen met PIH, met een bloeddruk lager dan 160/110 mmHg na 37 weken met of zonder antihypertensiva, zou het moment van bevallen in overleg moeten plaatsvinden tussen de zwangere en de obstetrisch zorgverlener waarbij maternale en foetale indicaties voor inleiding in afweging genomen zouden moeten worden.
- Zoals bij het vorige punt aangegeven dient het beleid in afstemming met de zwangere te worden gemaakt.¹⁴ Objectieve counseling is hierbij nodig (zie counseling) voordat een zwangere een weloverwogen keuze kan maken.

Conclusie

De HYPITAT I studie is de eerste grote gerandomiseerde studie naar het meest passend beleid bij PIH (diastole >95 mmHg) of milde PE. Er is onderzocht of inleiden van de bevalling het risico op slechte maternale uitkomsten verkleint.

Bij vrouwen met een milde PE zorgt een inleiding ervoor dat vrouwen minder vaak ernstige hypertensie krijgen (systolisch ≥ 170 mmHg, diastolisch ≥ 110 mmHg). Inleiden bij milde PE gaf geen verschil in maternale sterfte, maternale morbiditeit (eclampsie, HELLP, longoedeem, trombo-embolische ziekte, placentaloslating en HPP >1000ml) of neonatale uitkomsten. Voor vrouwen met hypertensie werden er geen verschillen in maternale of neonatale uitkomsten gevonden. Daarnaast werd gevonden dat inleiden bij multiparae met PIH of milde PE geen verschil in uitkomsten gaf.

Tijdens de zorg dient er aandacht te zijn voor goede counseling waarbij de uitkomsten van de studie goed worden geïnterpreteerd. Dit betekent dat afwachten met goede monitoring als reële optie wordt benoemd en dat er onderscheid wordt gemaakt tussen nulliparae versus multiparae en PIH versus milde PE. Binnen VSV's zou er ruimte moeten zijn voor geïndividualiseerd beleid in overeenstemming met de zwangere.

Referenties

1. Bijlenga D, Koopmans CM, Birnie E, Mol BW, van der Post JA, Bloemenkamp KW, *et al.* Health-related quality of life after induction of labor versus expectant monitoring in gestational hypertension or preeclampsia at term. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(3):260-74.
2. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H. Het beleid bij zwangerschapshypertensie en milde preëclampsie a terme: de HYPITAT-studie. *Ned Tijdschr Verloskd.* 2010;22(15):1039.
3. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, *et al.* Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009;374(9694):979-88.
4. van der Tuuk K, Koopmans CM, Groen H, Aarnoudse JG, Van Den Berg PP, Van Beek JJ, *et al.* Prediction of progression to a high risk situation in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(4):339-46.
5. de Boer J, Zeeman K, Verhoeven C. KNOV-standaard Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, bevalling en kraamperiode. Aanbevelingen voor risicoselectie, diagnostiek en beleid. Utrecht: KNOV, 2011.
6. NVOG-richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Utrecht: NVOG, 2011.

7. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, *et al.* The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000;40(2):139-55.
8. Guyatt GH, Rennie D. *Users' guides to the medical literature. Essentials of evidence-based clinical practice.* Chicago: JAMA, 2002.
9. Jensen JR, White WM, Coddington CC. Maternal and neonatal complications of elective early-term deliveries. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1312-7.
10. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, *et al.* Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *Bmj.* 2012;344:e896.
11. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res.* 2011;2(3):109-12.
12. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *Cmaj.* 2001;165(10):1339-41.
13. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(1):67-76.
14. NICE-guideline Hypertension in pregnancy. Londen: NICE, 2010.
15. Prick BW, Bijlenga D, Jansen AJ, Boers KE, Scherjon SA, Koopmans CM, *et al.* Determinants of health-related quality of life in the postpartum period after obstetric complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:88-95.
16. Lageweg JJ, Vindeler-Sinke L. Electief inleiden: een trend die te snel is aangewend? *NTOG.* 2016;129(juli):272-5.