

Evidencetabel Risicofactoren

Zoekvraag: Welke factoren verhogen of verlagen het risico op het ontwikkelen van een hypertensieve aandoening in de zwangerschap?

Search: "hypertension, pregnancy-induced"[majr] AND (sensitivity and specificity[mh] OR (predictive[tw] AND value[tw]) OR diagnosis[sh] OR "reproducibility of results"[mh] OR "mass screening"[mh]) AND "risk factors"[mh] AND ("cohort studies"[mh] OR "retrospective studies"[mh]) AND ("1994"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (Female[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Dutch[lang]))

De search leverde zeven systematische reviews op die verschillende risicofactoren bespreken (zie tabel 4.1). Daarnaast werden ook een aantal individuele studies gevonden over bepaalde risicofactoren.

Algemene obstetrische en sociaaldemografische risicofactoren¹. Over sommige onderwerpen in de de review van Duckitt werden ook individuele studies gevonden:

- Het herhalingsrisico van pre-eclampsie: 2 studies^{2,3}
- Pre-eclampsie in de familie: een studie⁴
- Etniciteit: 2 studies^{5,6}
- Roken: 2 reviews^{7,8} en vijf studies⁹⁻¹³
- BMI: een review¹⁴
- Maternale infecties¹⁵
- Stress: twee reviews^{16,17} en twee studies^{18,19}
- Bloeddruk: een review²⁰, twee studies^{5,21}
- Lichamelijke activiteit of sporten: 3 reviews op waaronder een Cochrane review²²⁻²⁴ en zes studies²⁵⁻³⁰.

De risicofactoren zijn onder te verdelen in risicoverhogende factoren, risicoverlagende factoren en factoren waarvan de invloed onduidelijk is.

Risicoverhogende factoren

Sociaaldemografische factoren

Tabel 4.1 Sociaaldemografische factoren

Risico-factor	Auteur, jaartal	Bewijskracht	Studie Type	Populatie en steekproef-grootte	Resultaat	Opmerkingen
Leeftijd \geq 40	Duckitt, 2005	B	1 cohortstudie	- 3140 - 5242	Multiparae: RR 1.96, 95% BI 1.34-2.87 Nulliparae: RR 1.68, 95% BI 1.23-2.29	Enige studie in review die controleert voor verschillen op baseline
Pariteit	Duckitt, 2005	A1	3 cohortstudies, 6 case-control studies	- 37 988 -304 559	- Nulliparae : RR 2.91, 95% BI 1.28-6.61 - Nulliparae Unadjusted RR 2.35, 1.80-3.06	
Etniciteit	Knuist, 1998	C	1 prospectief cohortonderzoek	2413 nulliparae	Negroïde vs Kaukasische vrouwen: RR 2.4 (95% BI 1.1-5.6) Aziatische vs Kaukasische vrouwen: RR 2.1 (95% BI 0.7-6.3)	Alleen nulliparae
Etniciteit	Caughey, 2005	B	1 retrospectief cohortonderzoek	- 127 544	Afrikaans-Amerikaanse vs Kaukasische vrouwen: OR 1.41 (1.25-1.62) Latijns-Amerikaanse vs Kaukasische vrouwen: OR 0.90 (0.84-0.97) Aziatische vs Kaukasische vrouwen: OR 0.79 (0.72-0.88) Partners van verschillende vs gelijke etnische afkomst; OR 1.13 (1.02-1.26)	Alleen nulliparae

RR= relatief risico; OR=Odd's ratio; PE= pre-eclampsie; BI=betrouwbaarheidsinterval

Leeftijd

Vrouwen ouder dan 40 jaar hebben bijna een twee keer zo hoog risico op pre-eclampsie, ongeacht pariteit. Een jonge leeftijd (< 20 jaar) lijkt het risico op pre-eclampsie niet te beïnvloeden¹.

Pariteit

Uit drie cohortstudies blijkt dat nullipariteit het risico op pre-eclampsie bijna verdrievoudigd. Dit wordt bevestigd in 6 case-control studies waaruit naar voren komt dat zwangeren met pre-eclampsie twee keer zo vaak nulliparae zijn¹.

Etniciteit

In een Nederlandse studie werd het risico op pre-eclampsie van Kaukasische, Mediterrane, Aziatische en negroïde nulliparae vergeleken⁵. In vergelijking met Kaukasische vrouwen hebben negroïde vrouwen een meer dan twee keer zo hoge kans op pre-eclampsie. Mediterrane en Aziatische zwangeren hebben geen verhoogd risico op pre-eclampsie.

Een Amerikaanse studie onderzocht het effect van de etniciteit van de moeder en /of de vader op het risico op pre-eclampsie⁶. Afrikaans-Amerikaanse moeders hadden een hoger risico op pre-eclampsie dan blanke moeders. Latijns-Amerikaanse en Aziatische vrouwen daarentegen hadden een lager risico op pre-eclampsie dan blanke moeders. Was de vader van Aziatische afkomst, dan was het risico op pre-eclampsie het laagst. Hadden de ouders een andere etnische afkomst dan was het risico op pre-eclampsie hoger dan van ouders met een zelfde etnische afkomst⁶.

Methodologische opmerkingen

Knuist controleert in haar onderzoek niet voor sociaal economische status. Diagnose zwangerschapshypertensie op basis van diastolische bloeddruk, automatisch gemeten; diagnose pre-eclampsie met dipstick 2+ wat een onbetrouwbare meting is. In de studie van Caughey wordt gecorrigeerd voor leeftijd, opleiding, pariteit en zwangerschapsduur.

Overige overwegingen

De risicofactoren zijn steeds afzonderlijk onderzocht. Onbekend is in welke mate een combinatie van risicofactoren het risico op zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie verhoogt.

Conclusies

Niveau 2 Zwangere nulliparae en multiparae die ouder dan 40 jaar zijn, hebben bijna een twee keer zo hoog risico op pre-eclampsie.
B Duckitt, 2005¹

Niveau 1 Zwangere nulliparae hebben een drie keer zo hoog risico op pre-eclampsie dan multiparae.
A1 Duckitt, 2005¹

Niveau 3 In een Nederlands cohort nulliparae hadden negroïde zwangeren een meer dan twee keer zo hoog risico op pre-eclampsie dan Kaukasische zwangeren.
C Knuist, 1998⁵

- Niveau 2 In vergelijking met blanke, Kaukasische zwangeren hadden Afrikaans-Amerikaanse zwangeren een hoger risico en Latijns-Amerikaanse en Aziatische zwangeren juist een lager risico op pre-eclampsie.
B Caughey, 2005⁶
- Niveau 2 Ouders van verschillende etnische afkomst hebben een hoger risico op pre-eclampsie dan ouders van dezelfde etnische afkomst.
B Caughey, 2005⁶

Obstetrische en medische risicofactoren

Risico-factor	Auteur, jaartal	Bewijskracht	Studie Type	Populatie en steekproefgrootte	Resultaat	Opmerkingen
PE in familie	Duckitt, 2005	A2	2 cohortstudies	- 692	- RR 2.90, 95% BI 1.70-4.93	
PE in familie	Skjaerven, 2005	B	1 cohortstudie	- 438.597 geboortes	Moeder geboren na zwangerschap met PE : OR 2,2 95% BI 2.0-2.4 Vader geboren na zwangerschap met PE : OR 1,5 95% BI 1.3-1.7 Risico op PE van moeder bij 2 ^e zwangerschap (1 ^e zwangschap geen PE) : OR 2,3 95% BI 1.8-2.9	
Eerdere PE	Duckitt, 2005	A1	5 cohortstudies, 7 case-control studies	- 24 620 - 22 352	- RR 7.19, 95% BI 5.85-8.83 - Unadjusted RR 7.61, 95% BI 4.3-13.47	
Eerdere PE	Van Rijn, 2009	C	Cohortstudie	120 multip die vroege PE (<34 wk) hadden in vorige zwangsch	Herhalingsrisico is 25%	

Eerdere PE	Hernandez-Diaz, 2009	B	cohortstudie	-763 795	Herhalingsrisico is: - 14.7% voor vrouwen met PE in 1 ^e zwsch - 31.9% voor vrouwen met PE in 1 ^e en 2 ^e zwsch Herhalingsrisico bij 2 ^e zwsch: - binnen 2 jaar: 13.1% - na 8 jaar: 15.8%	
Tijd tussen 2 zwangerschappen	Duckitt, 2005	C	crosssectionele studie	?	Interval > 59 maanden: RR 1.83 95% BI 1.72-1.94 ivm met 18-23 maanden	

RR= relatief risico; PE= pre-eclampsie; BI=betrouwbaarheidsinterval; zwsch=zwangerschap;

Herhalingsrisico

Een eerder doorgevoerde pre-eclampsie verhoogt het risico op pre-eclampsie in een volgende zwangerschap aanzienlijk. In de review van Duckitt blijkt uit vijf cohortstudies dat zwangeren met pre-eclampsie in hun eerste zwangerschap een zeven keer zo hoog risico hebben op pre-eclampsie in een tweede zwangerschap¹. Zeven case-control studies laten eveneens zien dat vrouwen met pre-eclampsie in de tweede zwangerschap een meer dan zeven keer zo hoge kans hebben om in de eerste zwangerschap ook pre-eclampsie te hebben gehad dan vrouwen die geen pre-eclampsie ontwikkelden¹.

Een Zweeds onderzoek (N=763 795) laat zien dat het herhalingsrisico voor vrouwen die in hun eerste zwangerschap pre-eclampsie hadden 14.7% was³. Voor vrouwen die in de twee vorige zwangerschappen pre-eclampsie hadden, was dit risico nog hoger: 31.9%. Vrouwen die pas in de tweede zwangerschap pre-eclampsie ontwikkelden, hadden in hun respectievelijk derde en vierde zwangerschap een herhalingsrisico van 15.9% en 29%³.

Een Nederlands onderzoek volgde 120 multiparae in hun tweede zwangerschap². In hun vorige zwangerschap hadden zij voor 34 weken pre-eclampsie ontwikkeld en waren ook voor 34 weken bevallen. Een kwart kreeg opnieuw pre-eclampsie, al waren de gevolgen minder ernstig dan in de vorige zwangerschap. De pre-eclampsie trad later in de zwangerschap op en 78% beviel na 37 weken².

Tien procent van de vrouwen met pre-eclampsie in de Zweedse cohortstudie heeft een ernstige vorm van pre-eclampsie en bevalt voor 34 weken. Deze vrouwen hebben een vergelijkbare herhalingskans als in het Nederlandse onderzoek: 29% ontwikkelt opnieuw pre-eclampsie in haar tweede zwangerschap. De kans op ernstige PE wordt na twee zwangerschappen met pre-eclampsie bij een derde zwangerschap wel lager en bedraagt dan 12.5%³.

Het herhalingsrisico wordt beïnvloed door de tijd tussen de zwangerschappen. Hoe korter de periode tussen twee zwangerschappen is, des te lager is het herhalingsrisico. In het Zweedse onderzoek hebben vrouwen die binnen twee jaar na hun eerste zwangerschap met pre-eclampsie een tweede kind krijgen een herhalingsrisico van 13.1%. Vindt de geboorte van het tweede kind na meer dan 8 jaar plaats, dan is dit risico 15.8%³.

Conclusie

- Niveau 1 Zwangeren met pre-eclampsie in hun eerste zwangerschap hebben een zeven keer zo hoog risico op pre-eclampsie in een tweede zwangerschap.
A1 Duckitt 2005¹
- Niveau 3 Van de zwangeren die vroeg (<34 weken) in hun eerste zwangerschap pre-eclampsie hebben gehad, ontwikkelt 25-30% in de tweede zwangerschap eveneens pre-eclampsie.
C Hernandez-Diaz 2009³, van Rijn 2009²
- Niveau 1 Het tijdsinterval tussen de zwangerschappen beïnvloedt het risico op preeclampsie meer dan een zwangerschap van een nieuwe partner.
A1 Duckitt, 2005¹ C Skjaerven, 2005⁴

4.3.1 Evidencetabel BMI als risicofactor. BMI

Auteur, jaartal,	Bewijs Kracht	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Resultaat	Opmerkingen
Duckitt, 2005	A	SR	6 studies; N=64 789 3 studies: N=4625	Medline en Embase 1966 tm 2005.	-verhoogde BMI (>) vs normale BMI voor zwangerschap: RR 2.47, 95% BI 1.66-3.67 (6 studies) - verhoogde vs normale BMI bij intake: RR 1.55 (1.28-1.88) (3 studies) - lage BMI (<20) geeft lagere kans op PE ivm een normale BMI: OR 0.76,	Niet gecorrigeerd voor pariteit.
Cnossen, 2007	A	MA	36 studies (23 cohort, 11 case-control, 1 rct); N=1 699 073 zwangeren waarvan 60 584 met PE (3.6%)	Medline, Embase, Cochran e library, MEDION, handmatige search	BMI \geq 35: Pooled estimates (95% BI) voor de sensitiviteit 21% (12-31) en specificiteit 92% (89-95). BMI \geq 35: LR (95% BI)= 2.7 (1.0-7.3) en BMI < 35 LR (95% BI)=0.86 (0.68-1.07)	Niet gecorrigeerd voor pariteit.

SR=Systematische review;

MA=meta-analyse; BMI=Body Mass index; rct=randomised controlled trial; BI=betrouwbaarheidsinterval; RR=relatief risico; LR= Likelihood ratio

Bespreking resultaten

Hoewel de studies iets andere criteria hanteren voor een hoge of een lage BMI, zijn de resultaten toch eenduidig. Vrouwen met een hoge BMI (>35) voor de zwangerschap, hebben een meer dan twee keer zo hoog risico op pre-eclampsie¹. Een hoge BMI aan het begin van de zwangerschap, bij de intake, verhoogt het risico op pre-eclampsie met 50% in vergelijking met een normale BMI. In een cohortstudie verdubbelt het risico op pre-eclampsie bij een BMI > 35.

Duckitt haalt een kwalitatief goede cohortstudie aan waarin zwangeren met een lage en een normale BMI werden vergeleken. Een lage BMI (<20) geeft een lager risico op pre-eclampsie¹.

Cnossen kijkt in haar meta-analyse of de BMI voor de zwangerschap of bij de intake een goede voorspeller is voor het krijgen van pre-eclampsie¹⁴. De BMI alleen is een matige voorspeller. Met name de sensitiviteit is laag. De BMI van voor de zwangerschap is een iets betere voorspeller dan de BMI bij intake, al is het verschil niet klinisch relevant¹⁴.

Methodologische overwegingen

Beide reviews hanteren een zorgvuldige selectie van de studies. In beide reviews wordt niet gecorrigeerd voor pariteit of voor andere confounders zoals etniciteit. Ook de definitie van obesitas varieert in de studies.

Conclusies

- Niveau 1 Een BMI > 35 voor de zwangerschap verviervoudigt het risico op pre-eclampsie. Een BMI >35 bij het eerste consult verdubbelt het risico op pre-eclampsie.
A1 Duckitt, 2005¹
- Niveau 1 De BMI is een matige voorspeller voor het ontwikkelen van pre-eclampsie. De BMI van voor de zwangerschap is een iets betere voorspeller dan de BMI bij het eerste consult.
A1 Cnossen, 2007¹⁴

Maternale infecties en pre-eclampsie

Methodologische overwegingen

Een zeer zorgvuldige systematische review gevonden¹⁵.

Bespreking resultaten

Deze meta-analyse onderzoekt het verband tussen diverse maternale infecties en de kans op pre-eclampsie¹⁵(zie tabel 4.3.2). Vrouwen met een urineweginfectie tijdens de zwangerschap hebben 57% meer kans op pre-eclampsie dan vrouwen die geen urineweginfectie hebben. Zwangeren met peridontale infecties hebben een 76% hogere kans op pre-eclampsie dan zwangeren zonder dergelijke infecties. Er wordt geen verband gevonden tussen andere maternale infecties (malaria, HIV-infectie) en de kans op pre-eclampsie¹⁵.

In de review wordt stilgestaan bij de vraag of het gaat om een causale relatie of alleen om een associatief verband. De conclusie is dat er meer en grotere studies nodig zijn om dit te onderzoeken¹⁵.

Of behandeling van de infectie het risico op pre-eclampsie verlaagt is nog niet duidelijk¹⁵. De resultaten van twee niet-gerandomiseerde studies suggereren dat behandeling van de urineweginfectie met antibiotica het risico op pre-eclampsie verlaagt. Daar staat een gerandomiseerde studie tegenover die geen effect van een behandeling met antibiotica op de kans op pre-eclampsie vindt. De conclusie van twee andere onderzoeken is dat antibiotica om seroconversie van toxoplasmose gondii tegen te gaan of een diepe reiniging (schaalvergroting en wortelschaven) bij een mondinfectie ook niet het risico op pre-eclampsie verlagen¹⁵.

Bewijsklassetabel 4.3.2. Maternale infecties als risicofactor

Auteur, jaartal	Bewijskracht	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Uitkomst-maten	Resultaat	Opmerkingen
Conde-Agudelo, 2008	A	SR en meta-analyse	49 studies voldeden aan criteria: 27 case-control, 19 cohort en 3 cross-sectionele studies: N=182.308 vrouwen in ma	Medline, POPLINE, CINALH, LILACS en Embase 1966 tm 2007, geen taalrestrictie. Methodologische kwaliteit gescreend volgens MOOSE richtlijn.	Verband PE met urineweg-infecties, peridontale infecties, HIV-infectie (7 st's) en andere infecties	- Urineweginfecties en PE (17 st's n=7317): gepoolde OR 1.57; 95% BI 1.45-1.70 - Peridontale infecties en PE (9 st's n=639): gepoolde OR 1.76; 95% BI 1.43-2.18 - geen verband met aanwezigheid antilichamen Chlamydia pneumonia, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, behandelde en onbehandelde HIV infectie, en malaria.	

SR=systematische review; MA=meta-analyse; PE=pre-eclampsie; st's=studies; OR= odds ratio; BI=betrouwbaarheidsinterval;

Conclusies

Niveau 1 Vrouwen die tijdens de zwangerschap een urineweginfectie doormaken hebben een 57% hogere kans op pre-eclampsie dan zwangeren die geen urineweginfectie hebben.

A1 Conde-Agudelo, 2008¹⁵

Niveau 1 Vrouwen die tijdens de zwangerschap een peridontale infectie doormaken hebben een 76% hogere kans op pre-eclampsie dan zwangeren die geen peridontale infectie hebben.

A1 Conde-Agudelo, 2008¹⁵

Bloeddruk bij eerste consult verloskundige

Opbrengst search

Naast de review van Duckitt werden nog een systematische review en een studie over de voorspellende waarde van de bloeddruk voor het ontwikkelen van pre-eclampsie gevonden^{5,20}.

Methodologische overwegingen

Cnossen signaleert grote kwaliteitsverschillen tussen studies, maar houdt er niet echt rekening mee. In de analyse wordt geen onderscheid tussen nulliparae en multiparae gemaakt²⁰. Duckitt houdt wel rekening met de uiteenlopende onderzoeksdesigns en bespreekt ze als aparte studies¹.

Bespreking resultaten

Duckitt bespreekt uitkomsten van vier studies die nagingen of vrouwen die bij hun eerste controle een diastolische of systolische bloeddruk hadden die aan de hoge kant was (bijv. SBD 130-140 mmHg) vaker pre-eclampsie ontwikkelden dan vrouwen die een lagere bloeddruk hadden¹ (zie tabel 4.3.4). Drie onderzoeken constateren dat vrouwen die bij het eerste bezoek aan de verloskundige zorgverlener al een verhoogde systolische bloeddruk hadden, een hogere kans op pre-eclampsie hadden. Twee onderzoeken vinden hetzelfde verband voor de diastolische bloeddruk¹.

Cnossen vergelijkt in haar review de voorspellende waarde van de diastolische, systolische en de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) in een laag risicopopulatie²⁰. De gemiddelde arteriële bloeddruk kan via een intraveneuze lijn bepaald worden en wordt berekend via de formule: $P_{\text{gem}} = (P_{\text{syst}} + 2P_{\text{diast}}) / 3$. De gemiddelde arteriële bloeddruk in het tweede trimester blijkt de beste voorspeller van pre-eclampsie. De systolische en diastolische bloeddruk in het eerste of tweede trimester waren minder goede voorspellers van pre-eclampsie later in de zwangerschap²⁰.

Is de MAP hoger dan 90 in het eerste trimester, dan heeft de zwangere een bijna vier keer zo hoge kans op ernstige pre-eclampsie, zo blijkt uit een case-control studie in de review van Duckitt¹.

In een Nederlands cohort met zwangeren van diverse etnische afkomst (n=2413) blijkt dat de diastolische bloeddruk vroeg in de zwangerschap een betere voorspellende waarde heeft dan de systolische bloeddruk⁵.

Een Noorse cohortstudie laat zien dat vrouwen die al voor de zwangerschap een relatief hoge systolische bloeddruk hebben in vergelijking met vrouwen die een relatief lage bloeddruk hebben een zeven keer zo hoge kans op pre-eclampsie hebben²¹.

Bewijsklassetabel 4.3.4 Bloeddruk bij eerste consult

Auteur, jaartal	Bewijs kracht	Studie type	Populatie	Resultaten	Opmerkingen
Duckitt, 2005	A	SR	1 matched-control cohortstudie (Reiss) n=30 1 crossectionele studie (Sibai) 1 nested-control studie (Odegaard) 1 case-control studies (Stamilio)	- vrouwen die later PE ontwikkelden hadden een sign hogere SBD en DBD in 1 ^e trimester - hogere incidentie van PE bij vrouwen met hogere DBD en SBD: DBD < 55 mm Hg 3.8% vs 7.4% bij DBD 70-84 mm Hg. -SBD ≥ 130 mm Hg sign vaker PE dan SBD < 110: adj OR 3.6, 95% BI 2.0-6.6. Geen sign verband voor DBD - zwangeren met MAP > 90 mm Hg bij 1 ^e prenatale bezoek hadden bijna 4 keer zo hoog risico op ernstige pre-eclamptische toxemie: RR 3.7, 95% BI 2.1-6.6.	

Crossen, 2009	A	SR	34 studies -60 599 vrouwen (n=3341 met PE)	In laagrisicopopulatie is de MAP (AUC = 0.76) in het 2 ^e trimester een betere voorspeller voor het ontwikkelen van PE dan de SBD, DBD of een stijging in bloeddruk. In hoogrisico populaties is de DBD een betere voorspeller van PE.	
Magnussen, 2007	C	Prospectieve cohortstudie	N=3494 waarvan 133 (3.8%) met PE	Kans op PE voor vrouwen met SBD voor de zwangerschap > 130 mmHg ivm < 111 mmHg= OR 7.3 (95% BI 3.1-17.2). Zowel voor nulli- als multiparae.	

PE=pre-eclampsie; w=weken; adj. OR=adjusted odd's ratio; sign=significant; zw sch=zwangerschap; ivm=in vergelijking met; SBD=systolische bloeddruk; DBD=diastolische bloeddruk; MAP=mean arterial pressure; AUC=area under the curve.

Conclusies

- Niveau 1 Zwangeren die bij het eerste bezoek aan de verloskundige zorgverlener een bloeddruk hebben die net onder de grens van hypertensie valt (bv SBD 130-140; DBD 70-84), hebben later in de zwangerschap een hoger risico op pre-eclampsie.
A Duckitt, 2005¹
C Knuist, 1998⁵
- Niveau 1 De gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) in het tweede trimester is in een laagrisico populatie een betere voorspeller van pre-eclampsie dan de systolische of diastolische bloeddruk.
A Crossen, 2008²⁰
- Niveau 3 Zwangeren die voor de zwangerschap al een bloeddruk > 130 /78 mmHg hadden, hebben een 6-7 keer zo hoog risico op pre-eclampsie tijdens de zwangerschap dan vrouwen met een bloeddruk < 111 /64 mmHg.
C Magnussen, 2007²¹

Risicoverlagende factoren

Tabel Periode tussen twee zwangerschappen

Auteur, jaartal	Bewijs kracht	Studie Type	Populatie en steekproefgrootte	Resultaat	Opmerkingen
Hernandez-Diaz, 2009	B	cohortstudie	-763 795	Herhalingsrisico bij 2 ^e zwsch na 1 ^e zwangerschap met PE: - binnen 2 jaar: 13.1% - na 8 jaar: 15.8%	
Duckitt, 2005	C	crossectionele studie		Interval > 59 maanden: RR 1.83 95% BI 1.72-1.94 ivm met 18-23 maanden	

RR= relatief risico; PE= pre-eclampsie; BI=betrouwbaarheidsinterval; zwsch=zwangerschap;

Tijdsinterval tussen twee zwangerschappen

Bij vrouwen die in hun eerste zwangerschap geen pre-eclampsie hebben gehad, geldt: hoe kortere de periode tussen twee zwangerschappen, hoe lager het risico op pre-eclampsie. Duckitt haalt een studie uit Uruguay aan waaruit blijkt dat wanneer er meer dan zes jaar tussen twee zwangerschappen zit, de vrouw een bijna twee keer zo hoge kans op pre-eclampsie heeft vergeleken met vrouwen bij wie deze periode 1,5-2 jaar was¹.

In een Zweeds onderzoek hebben vrouwen die binnen twee jaar na hun eerste zwangerschap zonder pre-eclampsie zwanger zijn van een tweede kind krijgen een risico van 0.83% op pre-eclampsie. Vindt de zwangerschap van het tweede kind na meer dan 8 jaar plaats, dan is dit risico 2.2%³.

Een Noorse studie ging het risico op pre-eclampsie na van 551.000 vrouwen die zwanger waren geweest van twee of meer eenlingen en 209.000 vrouwen die zwanger waren geweest van drie of meer eenlingen. Was de periode tussen twee zwangerschappen 10 jaar of langer dan was het risico op pre-eclampsie net zo groot als dat van een nullipara. Het risico op pre-eclampsie in een tweede of derde zwangerschap was sterker gerelateerd aan de tijd tussen de zwangerschappen dan aan het wisselen van partner^{1,4}.

Conclusie

Niveau 3 Hoe korter de tweede zwangerschap volgt op een door pre-eclampsie gecompliceerde zwangerschap, des te lager is het herhalingsrisico. Dit geldt zowel voor vrouwen die wel of niet pre-eclampsie hadden.
B Hernandez-Diaz, 2009³
C Duckitt, 2005¹

Roken

De search leverde twee systematische reviews op^{7,8}. De review van England (2007) pakt de draad op waar de review van Conde-Agudelo (1999) eindigt en onderzoekt 10 studies die tussen 1999 en 2006 gepubliceerd zijn⁷.

Uit de search voor deze standaard rolden nog vijf andere studies: drie studies verschenen na 2006^{9,12,13}. De twee andere studies werden geëxcludeerd omdat zij opgenomen zijn in de review van England^{10,11}.

Bewijsklassetabel 4.5. Roken als risicofactor.

Auteur, jaartal,	Bewijskracht	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Resultaat	Opmerkingen
Conde-Agudelo, 1999	A	SR en meta-analyse	28 cohortstudies en 7 case-control studies: N=833.714	Medline / Embase /CINALH 1966 /1982 /1982 tm 31-10-1988.	<ul style="list-style-type: none"> - Alle cohortstudies vinden een omgekeerde relatie tussen roken en preeclampsie: RR 0.68, 95% BI 0.67-0.69 (28 studies) - idem voor case-control studies: OR 0.68 (0.57-0.81) (studies) - omgekeerde dosis-respons relatie: -Gepoolde data: vrouwen die roken tijdens de zwangerschap hebben een lager risico op PE 	
England, 2007	A	SR	Onduidelijk hoeveel studies gebruikt zijn	Search in Medline, met zoekwoorden 1959-maart 2006, Engelse artikelen	<ul style="list-style-type: none"> - roken tijdens de zwangerschap reduceert het risico op PE met 50% met een dosis-respons patroon -beschermend effect zowel voor nulli-, multi-, eenling, meerling, milde en ernstige PE. - of stoppen voor of tijdens de zwsch het risico vermindert, is nog niet eenduidig 	

rct=randomised controlled trial; BI=betrouwbaarheidsinterval; RR=relatief risico; OR=Odd's ratio; zwsch=zwangerschap, PE=preeclampsie

Bewijsklassetabel 4.5.2 Roken als risicofactor: drie individuele studies.

Auteur, jaartal,	Bewijskracht	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Resultaat	Opmerkingen
Ness, 2008	C	Cohort studie: verband tussen roken (nooit /licht /zwaar) gestratificeerd naar BMI van voor zwsch en PE en SGA. Vergelijking tussen rokers en nooit gerookt.	N=7757 gezonde primi's \geq 20 weken?	geen trombose, flebitis, DM, glomerulonefritis, hydramnion, chron hyp, nierziekte en coagulatie defects	Incidentie PE: 6.2%, SGA: 8.8%, PE en SGA: 1.1%. 1 /10 ondergewicht en 1 /10 overgewicht / obesitas. PE kwam minder vaak voor, en SGA kwam vaker voor bij rokers dan bij niet-rokers. Bij overgewicht kwam PE vaker voor en SGA minder vaak voor dan bij ondergewicht. Na correctie voor leeftijd, ras, ses, hebben primi's met ondergewicht of een normaal gewicht een lager risico op PE (lichte rokers adj OR =.54; zware rokers adj OR=.24 p=.002) / p=.009 voor normaal gewicht). Bij primi's met overgewicht /obesitas geen trend: adj OR=.80; p=.40). Voor vrouwen met onder- of overgewicht die roken is het risico op SGA verhoogd. (lichte rokers adj OR=2.15; zware rokers adj OR=3.52 trend p< .001 ondergewicht / p=.02 voor overgewicht / obesitas). Bij PE was het (gewicht x roken) interactie-effect sign (p=.04), voor SGA was het ns (p=.11).	Jonge groep: baseline \leq 20jr; 40% Afr-Am, 50% blank, 10% PuertoRicaans.

Leeners, 2006	C	Case-control studie	N=905 vrouwen met HA in zwsch en N=945 controles zonder HA, gematcht op leeftijd, pariteit, opl niveau en nationaliteit (populatie ipv gepaarde matching)	Cases: tenminste 1 HA incident tijdens zwsch. Controles: exclusie wanneer: - HA in zwsch; - chron hyp; - BD \geq 140 /90 mmHg vaker dan 1 keer; - (zwangersch diabetes; - hypo- of hyper thyrioidie; - auto-immuun ziekte; proteïnurie tijdens zwsch	Controles rookten vaker tijdens zwsch (8.5% vs 18%, $p < .0001$). Roken tijdens zwsch reduceert het risico op: - een HA met 56% - HELLP (OR 0.19, 95% BI 0.08-0.43) - HELLP met PE (OR 0.33, 95% BI 0.17-0.63) - PE (OR 0.46, 95% BI 0.26-0.8) - ZwHyp (OR 0.66, 95% BI 0.41-1.08).	
Broughton Pipkin, 2008	C	Observationele cohort studie	N=1001 (801 N 200 M) met PE N=840 nooit gerookt, n=90 rooksters, n=71 gestopt		Roken tijdens zwangerschap: - verdubbelt het risico op vroeggeboorte (<34 w): OR 1.98 95% BI 1.24,3.16; $P = .004$; - verdubbelt het krijgen van een kind met gew $< p3$: OR 2.20 95% BI 1.41,3.44; $P < .0001$; of een kind met een neg uitkomst: OR 1.87 95% BI 1.19,2.95; $P < .006$; - vervijfvoudigt het risico op eclampsie: OR 4.88 95% BI 1.44,16.61; $P = .005$	Op zich hoog risico vrouwen, want ze hebben allemaal PE.

ZwHyp=zwangerschapshypertensie, HA=hypertensieve aandoening; PE=preeclampsie; sig=sigaretten; zwsch=zwangerschap; BD=bloeddruk; pp=postpartum; DM=diabetes mellitus; OR= odds ratio;

Methodologische overwegingen

De reviews zijn van redelijk goede kwaliteit. Een belangrijk manco van de meta-analyse van Conde-Agudelo is dat geen rekening gehouden wordt met confounders zoals pariteit en etniciteit⁸. De review van England is van matige kwaliteit. De verantwoording van de literatuurselectie is onduidelijk⁷. Daarom wordt in de bespreking van de resultaten in eerste instantie uitgegaan van de review van Conde-Agudelo.

Bij de individuele studies zijn ook kanttekeningen te plaatsen. Zo wordt in de studie van Leeners geen onderscheid tussen chronische hypertensie en zwangerschapshypertensie¹².

Bespreking resultaten

De belangrijkste bevinding van beide reviews is dat roken tijdens de zwangerschap het risico op pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie verlaagt^{7,8}. Het verband wordt gevonden zowel in cohortstudies als case-control studies. Bovendien wordt het verband gevonden in studies in verschillende landen en populaties^{7,8}. Daarnaast wordt een omgekeerde dosis-respons relatie gevonden: hoe meer de zwangeren rookten, hoe lager het risico op pre-eclampsie^{7,8}. Uit vier studies blijkt dat het risicoverlagende effect van roken vergelijkbaar is voor nulli- en multiparae⁷.

Een Duitse case-control studie vergeleek 905 vrouwen met een hypertensieve aandoening met 945 vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hadden¹². Roken tijdens de zwangerschap reduceerde het risico op een hypertensieve aandoening met 56%. Vooral het risico op het HELLP syndroom was gereduceerd. Vrouwen die rookten hadden 80% minder kans op het HELLP syndroom. Ook hadden zij 54% minder kans op pre-eclampsie¹².

Of stoppen met roken voor of tijdens de zwangerschap het risico op pre-eclampsie reduceert, daarover valt nog geen eensluidende conclusie te trekken⁷. Stoppen voor de zwangerschap is onderzocht in drie onderzoeken: twee studies geven geen significant lager risico op pre-eclampsie en een studie vindt geen beschermend effect⁷.

Het effect van het stoppen met roken tijdens de zwangerschap wordt onderzocht in zes studies⁷. Doorroken tijdens de zwangerschap vermindert in elk geval het risico op pre-eclampsie. Vroeg in de zwangerschap stoppen met roken geeft een verlaagd risico op pre-eclampsie, zo blijkt uit zes studies. Hun risico is vergelijkbaar met het risico van vrouwen die tijdens de zwangerschap minder dan 10 sigaretten roken⁷. Een Engelse cohortstudie concludeert ook dat stoppen met roken loont, ook als er al sprake is van matige tot ernstige pre-eclampsie¹³. Vergeleken met de niet-rooksters en de vrouwen die gestopt waren voor het onderzoek, hadden de rooksters een dubbel zo hoog risico op een vroeggeboorte (<34 w) of kinderen met een laag geboortegewicht (< p3). Hun risico om eclampsie te ontwikkelen was 5 keer zo hoog¹³.

Overige overwegingen

Het mechanisme achter het beschermende effect van roken is nog niet opgehelderd. Daarover zijn alle auteurs het eens. Ook is iedereen het eens dat de risico's van roken voor de gezondheid van het kind ook duidelijk aanwezig zijn. Roken verhoogt het risico op een vroeggeboorte en een kind met een laag geboortegewicht⁷. Behalve misschien bij obese zwangeren. Zij hebben juist een hoger risico op een hypertensieve aandoening, maar een lager risico op een kind met een laag geboortegewicht (SGA). Een Amerikaanse studie onderzoekt in een cohort van gezonde primi's het verband tussen roken, obesitas en hypertensieve aandoeningen⁹. Vrouwen die nooit gerookt hadden en vrouwen die nu, tijdens de zwangerschap rookten, werden gestratificeerd naar hun BMI van voor de zwangerschap (ondergewicht, overgewicht, obese). Onderzocht werd wie het hoogste risico op pre-eclampsie en een kind met een te laag geboortegewicht had (SGA). Bij zwangeren met ondergewicht (BMI <18.5) of een normaal gewicht (BMI 18.5-24.9) vermindert roken het risico op pre-eclampsie, na correctie voor leeftijd, ras en geslacht. Bij rokende zwangeren met onder- en overgewicht is het risico op SGA verhoogd⁹. De conclusie is dat obesitas het effect tussen roken en pre-eclampsie niet doet, maar niet het verband tussen roken en SGA verandert⁹.

Conclusie

- Niveau 1 Roken tijdens de zwangerschap verlaagt het risico op preeclampsie met 32-50%. Er is een dosis-respons relatie: hoe meer de vrouw rookt, hoe kleiner het risico.
A Conde-Agudelo, 1999⁸
A England, 2007⁷
- Niveau 1 Er zijn aanwijzingen dat stoppen met roken tijdens de zwangerschap het risico op pre-eclampsie iets verlaagt.
A England, 2007⁷
- Niveau 1 Stoppen met roken vóór de zwangerschap lijkt het risico op pre-eclampsie niet te verlagen.
A England, 2007⁷
- Niveau 3 Rooksters met ondergewicht of een normaal gewicht (BMI <18.5 of BMI 18.5-24.9) hebben een lager risico op pre-eclampsie in vergelijking met rooksters met overgewicht (BMI > 25).
C Ness, 2008⁹
- Niveau 4 Het mechanisme achter het 'beschermende' effect van roken is nog niet opgehelderd.
A Conde-Agudelo, 1999⁸, England, 2007⁷

Onduidelijke risicofactoren

Wat betreft de onduidelijke risicofactoren waren vooral stress en lichamelijke beweging belangrijk volgens de werkgroep. Er waren echter onvoldoende studies in de search. Daarom zijn op deze onderwerpen extra searches verricht.

Stress als risicofactor

Extra search:

"hypertension, pregnancy-induced"[majr] AND (sensitivity and specificity[mh] OR (predictive[tw] AND value[tw]) OR diagnosis[sh] OR "reproducibility of results"[mh] OR "mass screening"[mh]) AND "blood pressure determination"[majr] AND (("1994"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (Female[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Dutch[lang]))

De search leverde 7 artikelen op. Na selectie op titel en abstract (op relevantie) bleven artikelen over, waaronder 2 reviews. Via de sneeuwbal methode kwamen er nog twee artikelen bij. Deze artikelen werden beoordeeld op kwaliteit en toepasbaarheid.

Geëxcludeerd werden de volgende artikelen:

De search bracht twee systematische reviews op^{16;17}. Uit beide reviews zijn de studies gelicht die het verband tussen werkstress en zwangerschapshypertensie en /of pre-eclampsie onderzoeken. In de review van Bonzini zijn dit 8 studies (9 artikelen) en in de meta-analyse van Mozurkewich gaat het om vier studies^{16;17}. De twee reviews overlappen: drie van de vier studies die Mozurkewich analyseert, zijn ook in de review van Bonzini opgenomen.

Daarnaast zijn twee prospectieve cohortstudies gevonden^{18;19}. Een Nederlandse studie onderzoekt het verband tussen psychosociale stress in het 1^e trimester en pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie¹⁸. In een Iers onderzoek wordt het verband onderzocht tussen werken, de bloeddruk en zwangerschapshypertensie¹⁹.

Auteur, jaartal	Bewijs kracht	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Uitkomst-maat / vragen-lijsten	Resultaat	Opmerkingen
Bonzini, 2007	A1	Systematische review	Selectie: 9 studies over werkstress en PE / zwhyp. cohortstudies	Medline en Embase 1966 tm 2005, abstract in Engels, methodologische kwaliteit gescreend, en schattingen van	Verband met aantal werkuren, wisseldiensten fysieke activiteiten (tillen, staan, zwaar werk)	- PE en ZwHyp: Een pos verband werd gevonden met tillen in 1 studie en met hoge fysieke activiteits score in 2 studies. Deze 3 studies waren	Geen meta-analyse gedaan vanwege variatie in definities van PE en zwhyp.

				effect er uit te halen.		retrospectief en hadden dus een hogere kans op bias. Andere studies geen verband.	
Mozurkewich, 2000	A1	Meta-analyse	Selectie: 4 studies over werkstress en PE en zwhyp; N=5837 zwangerschappen	Medline 1966-1999 Voorwaarden aan blootstelling gesteld		Vrouwen die fysiek zwaar werk doen hebben een hogere kans op PE of ZwHyp: OR 1.60 (95% BI 1.30-1.96)	Meta-analyse is erg gericht op het verband met vroeggeboorte en niet op PE
Vollebregt, 2008	C	Prospectieve cohort studie	N=3679	Nulliparae, A'dam, zwanger van eenling, die voor 24 wk de vragenlijst invulden en na 24 wk bevallen zijn.	Werk ervaring en -waarderings vragenlijst, STAI, CES-D, PRAQ-R	- incidentie van PE en ZwHyp is 3.5% en 4.4% - vrouwen met PE zijn ouder, hebben hogere BMI voor de zwangerschap (idem ZwHyp) en hadden vaker chron hyp (idem ZwHyp), leefden vaker zonder partner. - werkstress, angst, zw.sch. gerelateerde angst en depressie in eerste helft zw sch na correctie confounders geen effect op incidentie PE en ZwHyp.	67% respons rate voor algehele onderzoek De diagnose PE of ZwHyp kon in 300 vd 599 vrouwen niet bevestigd worden en deze vrouwen werden aan de controlegroep toegewezen .
Higgins, 2002	C	Prospectieve cohort studie	N=933 normotensieve primi's 18 - 24 wk zwanger (med 15.6 wk): n=245	Exclusie: hypertensie in vg, nier- of hart ziekten, DM, part-time /nacht werk	Relatie werk-niet werk en bloeddruk en ontwikkelen PE	-Niet werkende zwangeren roken vaker, zijn jonger en vaker single (p< 0.01).	Homogeen cohort: blanke laagrisico nulliparae Auteurs kunnen

			<p>werkend; n=289 niet werkend; n=399 normaal gesproken werkend, maar niet op de dag dat de 24-uurs meting plaatsvond.</p>			<p>-Gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, roken, alcoholgebruik en huwelijkse staat: werkende vrouwen: - hebben een hogere gem SBD en DBD ($p < .01$) en 24 uurs SBD ($p = .03$) vergeleken met niet- werkende zwangeren. - ontwikkelen vaker PE (OR 4.1, 95% BI 1.1-15.2, $p = .03$). Dit verband bleef na correctie voor confounders (OR 5.5, 95%-BI 1.1-27.8, $p = .04$). - Vrouwen met een actieve baan hadden een sign hogere gem DBD overdag ($p = .065$) en 's nachts ($p = .04$) dan vrouwen met een zittende baan.</p>	<p>geen verklaring geven voor gevonden resultaten.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

ZwHyp=zwangerschapshypertensie, PE=pre-eclampsie; wk=weken; gem=gemiddelde; zw sch=zwangerschap; vg=voorgeschiedenis; BD=bloeddruk; pp=postpartum; DM=diabetes mellitus; OR= odds ratio; SBD=systolische bloeddruk; DBD=diastolische bloeddruk; pp=postpartum; BI=betrouwbaarheidsinterval; RR=relatief risico; STAI=Spielberger State Trait Anxiety Inventory; PRAQ-R=Pregnancy-related Anxiety Questionnaire; CES-D=Center for Epidemiological Studies-Depression scale.

Bespreking van de resultaten

De conclusie van de review van Bonzini is dat er geen consistente evidence is gevonden voor een verband tussen werkstress en pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie¹⁶. Mozurkewich vindt in haar meta-analyse wel een verband. Vrouwen die waren blootgesteld aan (fysiek) zwaar werk hadden een anderhalf keer zo hoge kans op het krijgen van hypertensie of pre-eclampsie¹⁷.

De Amsterdamse studie onder 3679 nulliparae concludeert dat psychosociale stress in de vroege zwangerschap geen invloed heeft op de incidentie van pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie¹⁸. In dit onderzoek gaat het niet zozeer om werkstress hoewel wel naar werkervaring en waardering wordt gevraagd, maar vooral om psychosociale stress: angst, depressie, zwangerschaps-gerelateerde stress. In de analyses werd gecorrigeerd voor medische en socio-economische confounders¹⁸.

In het Ierse onderzoek met eveneens nulliparae (n=933) wordt wel een verband gevonden tussen werken, de bloeddruk en ontwikkeling van pre-eclampsie¹⁹. Tussen 18 en 24 weken werd de bloeddruk 24 uur gemeten. Vrouwen die werkten, werden vergeleken met vrouwen die niet werkten of die op de dag van de 24-uurs meting ervoor kozen niet te werken. De laatste twee groepen werden samengenomen als niet-werkenden. De zwangeren die werkten hadden overdag een significant hogere gemiddelde diastolische en systolische bloeddruk en bij de 24-uursmeting een significant hogere systolische bloeddruk in vergelijking met de niet-werkende vrouwen. De werkende vrouwen ontwikkelden later in de zwangerschap ook vaker PE. Na aanpassing voor versturende factoren was hun kans nog steeds vijf keer zo hoog om PE te ontwikkelen in vergelijking met de niet-werkende vrouwen¹⁹. Zwangeren die op de dag van de bloeddrukmeting niet werkten, hadden wel een grotere kans om zwangerschapshypertensie te ontwikkelen. Na correctie voor versturende variabelen verdween dit verband. De auteurs kunnen niet verklaren waarom de vrouwen die normaal gesproken full-time werkten, maar niet op de dag van de bloeddrukmeting, niet meer vergelijkbaar waren met de vrouwen die wel die dag werkten. En waarom zij wel een hogere kans op zwangerschapshypertensie hadden, maar niet op pre-eclampsie.

Methodologische overwegingen

De tegengestelde conclusies zijn waarschijnlijk te wijten aan de methodologische verschillen tussen de studies. Bonzini vond het niet verantwoord een meta-analyse te doen vanwege de grote variatie in definities en studie opzet¹⁶. De definities van (werk)stress zijn in elke studie anders, maar ook definities en diagnostiek van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie variëren. Het tijdstip van de stressmeting varieert en er wordt geen onderscheid gemaakt tussen prospectieve en retrospectieve studies. Zo vindt Bonzini een verband tussen werkstress en pre-eclampsie in drie van de acht studies, dezelfde drie studies als waarop Mozurkewich haar conclusie baseert. Echter, Bonzini vindt dat deze drie retrospectieve studies een grotere kans op vertekening hebben en hecht daarom geen waarde aan de resultaten van deze studies¹⁶.

Aansluiten bij Bonzini's conclusie dat er te weinig methodologische goede studies zijn gevonden om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen.

De resultaten van de Ierse en Nederlandse cohortstudies zijn ook tegenstrijdig. Mogelijk is ook dit het gevolg van methodologische verschillen. Immers, de studie van Vollebregt kijkt naar de mate waarin zwangeren met psychosociale stress en werkstress vaker hypertensie of pre-eclampsie hebben, terwijl Higgins zich richt op de voorspellende waarde van de 24-uurs bloeddrukmeting van werkende en niet-werkende zwangeren. Bovendien

Overige overwegingen

Werkstress en psychosociale stress kunnen wel gevolgen hebben op andere uitkomsten van de zwangerschap, zoals vroeggeboorte, kwaliteit van leven en¹⁷. Deze mogelijke gevolgen rechtvaardigen dat zwangeren die fysiek zwaar werk verrichten waarbij zij veel moeten staan of tillen hierover voorgelicht worden.

Conclusie

Niveau 1 Er lijkt geen verband te zijn tussen werkstress en /of psychosociale stress en de incidentie van pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie.

A1 Bonzini, 2007¹⁶

C Vollebregt, 2008¹⁸

Niveau 1 Zwangere vrouwen die fysiek zwaar werk verrichten hebben een anderhalf keer zo hoge kans op zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie.

A2¹⁷

Lichamelijke beweging

Extra search:

"hypertension, pregnancy-induced"[majr] AND (sensitivity and specificity[mh] OR (predictive[tw] AND value[tw]) OR diagnosis[sh] OR "reproducibility of results"[mh] OR "mass screening"[mh]) AND "blood pressure determination"[majr] AND ("1994"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (Female[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Dutch[lang]))

De search leverde 7 artikelen op²⁵⁻³⁰ en 3 reviews op waaronder een Cochrane review²²⁻²⁴. Na selectie op titel en abstract (op relevantie) bleven 6 artikelen over, waaronder 1 Cochrane review²⁴. Via de sneeuwbal methode kwamen er nog artikelen bij. Deze artikelen werden beoordeeld op kwaliteit en toepasbaarheid.

Geëxcludeerd werden de volgende artikelen: De Cochrane review van Meher, 2006²⁴. reden: aan een van de twee trials (n=33) namen alleen vrouwen met zwangerschapsdiabetes deel.

De Cochrane review behandelt twee kleine rct's met in totaal 45 zwangeren²⁴. De vraag was of regelmatige beweging (30 min aerobics 3-4 keer per week) het risico op pre-eclampsie verminderde.

1 ^e auteur, Jaartal	Type Studie	Populatie (inclusie criteria)	Doel van de studie	Methode	Resultaten	Conclusies	Bewijs niveau
Vollebregt 2010	Prospectieve cohort studie	3679 nulliparae, zwanger van eenling (na 24 wk geboren) met zowel vragenlijst gegevens <24 wk als follow-up gegevens	Verband tussen beweging in vrije tijd en PE en zwhyp onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> - vragenlijst leefstijl (roken, ziekte) en socio-dem gegevens (oa opleiding, gewicht, burg.staat). 4 vragen over wandelen, fietsen, sporten en andere activiteiten (bv tuinieren), ook intensiteit en hoeveelheid tijd. - vragenlijst 3 mnd na bevalling: zwangerschapsuitkomsten, leefstijl, gezondheid baby - zwangerschapsuitkomsten, geboortegewicht, geslacht kind, zwangerschapsduur uit registratie 	<ul style="list-style-type: none"> - respons 67% - incidentie PE 3.5%; zw hyp 4.4% - vrouwen die weinig of geen beweging hadden waren sign. jonger, minder vaak Kaukasisch, hadden een hogere BMI, en een lagere opleiding. - vrouwen die geen beweging hadden, roken vaker, zijn vaker alleenstaand, kind heeft lager geboortegewicht, kortere zwangerschapsduur dan vrouwen die wel wat beweging hadden. - vrouwen met weinig beweging hadden kortere zwsch duur en lager geb.gewicht - vrouwen met matige of hoge mate van beweging vergelijkbare zwangerschapsuitkomsten - geen verschil incidentie PE en zwhyp tussen groepen. - na correctie voor confounders: elke vorm van beweging is niet geassocieerd met reductie van PE. - de hoeveelheid tijd of intensiteit maakt ook niet uit voor PE of zwsch hypertensie 	Fysieke activiteit in de vrije tijd vroeg in de zwangerschap reduceert niet de incidentie van PE of zwhyp.	C

Osterdal, 2008	Prospectief cohort	85139 zwangere vrouwen (in periode 1996-2002)	Verband tussen fysieke activiteit vroeg in de zwangerschap en risico op PE	- telefonisch interview in 1 ^e trimester waarna vrouwen ingedeeld werden in 7 categorieën: 0, 1-44, 45-74, 75-149, 150-269, 270-419 en de 420+ min /week groep. - diagnose PE uit nationale registratie - uitkomstmaten: PE en ernstige PE	- twee hoogste categorieën (>270 min /week) hadden een hoger risico op PE ivm 0 min /week groep: adj OR 1.65 (95% BI 1.11-2.43) en 1.78 (1.07-2.95) - 1-270 min /week geen verband met risico op PE.	- geen beschermend effect van fysieke activiteit op PE. - Integendeel, > 270 min zelfs risicoverhogend effect.	B
Tyldum, 2010	Prospectieve cohort studie	3656 Vrouwen (42% nulliparae) die meegedaan hebben aan de HUNT-1 studie met eenling die na 22 wk zwangerschap geboren is en > 500 gr woog.	Hypothese testen dat vrouwen die voor de zwangerschap fysiek actief zijn een lager risico op PE hebben.	- Vragenlijst over frequentie, duur en intensiteit () fysieke activiteit - Uitkomstmaat: PE -	- 4.6% ontwikkelt PE - geen verband tussen fysieke activiteit voor de zwangerschap en incidentie PE - trend voor lager risico bij vrouwen die > 120 min /week fysiek actief zijn (adj OR: 0.6 95% BI 0.3-1.2) - hogere leeftijd: hoger risico op PE - (huidige en voormalige) rokers: lager risico op PE dan niet-rokers - vrouwen in PE groep vaker een premature geboorte en lager geboortegewicht	Vrouwen die voor de zwangerschap fysiek actief zijn, hebben geen lager risico op PE	C / B?
Marcoux, 1989	Case control studie met retrospectie	172 nulliparae met PE; 254 met zwangsch	Effect van beweging in vrije tijd tijdens eerste 20 weken van de zwangerschap op	- Vragenlijst paar dagen na bevalling over soort, frequentie en duur activiteiten eerste 20 weken. - sociodem gegevens,	- respons 97% van eligible cases en 96% van controles - cases lager opgeleid, minder fysiek actief in jaar voor zwangerschap, rookten minder en hogere maximale	Bewegen in de vrije tijd in de eerste 20 weken van de zwangerschap reduceert het risico	C

	ctieve data verzameling	hypertensie; 505 controles	het risico om zwangerschaps-hypertensie of PE te ontwikkelen.	obstetrische, leefstijl, gewicht tijdens eerste 20 wk zwangerschap -activiteiten in 3 categorieën: licht, matig, zwaar obv hoeveelheid energie die nodig is voor een activiteit	DBD tijdens eerste 20 wk , hogere BMI begin zwsch, meer gewichtstoename in zwangerschap. - vrouwen die regelmatig beweging hadden, hadden een lager risico op PE (RR 0.67 (95% BI 0.46-0.96) en zwsch hypertensie (0.75 (95% BI 0.54-1.05) - de RR's op PE en zwsch hypertensie daalden wanneer de tijd gependend aan beweging toenam.	op PE en zwsch hypertensie	
Saftlas, 2004	Prospectief cohort	N=2638 waarvan n=44 PE; n=172 zw hyp en n=2422 controles	Wat is het onafhankelijke en gecombineerde effect van werken en bewegen in de vrije tijd op het risico op PE en zwangerschapshypertensie	- mondeling interview voor 16 wk waarin gevraagd werd naar hoeveelheid tijd op het werk besteed aan: zitten, staan en lopen en bewegen in vrije tijd voor en tijdens de zwangerschap. Logistische regressie met controle voor variabelen die het resultaat met > 10% veranderden.	- zwangeren met PE waren vaker nullipara en bevielden eerder dan controles. -zwangeren met zwhyp waren vaker jonger, zwaarder (BMI), minder jaren opleiding, werkten meer uren, vaker nullipara dan controles - zwangeren die aan beweging deden in hun vrije tijd (onafhankelijk van calorieverlies) (aOR=0.66 95% BI 0.35 1.22), die niet werkten (aOR=0.64 95% BI 0.21 2.00); en die geen zittend beroep hadden (aOR=0.71 95% BI 0.37 1.36) hadden een lager risico op PE. - geen factoren gevonden die beschermen tegen zwangerschapshypertensie.	Regelmatig bewegen tijdens de zwangerschap reduceert het risico op PE.	C
Magnus, 2008	Prospectief cohort	N=59573 (1999-2006); waarvan n=2315 (3.9%) PE; n=31 Eclampsie	Is er een beschermend effect van beweging in de vrije tijd tegen pre-eclampsie.	-Cohort heeft 43.8% participatie - Vragenlijst over 14 fysieke activiteiten ingevuld in wk 14-22, van 11 activiteiten een score gemaakt. Multiple logistische regressie met pariteit, BMI,	- 24% van de vrouwen rapporteert geen activiteit; 7% > 25 activiteiten per maand. -adj OR 0.79 (95% BI 0.65, 0.96) lagere kans op PE voor vrouwen > 25 activiteiten vs inactieve vrouwen -verband vooral bij vrouwen met BMI < 25 kg /m2 en afwezig bij BMI> 30	Preventieve effect van beweging op PE kleiner dan verwacht en vooral bij niet-obese vrouwen	B

		e; en n=104 HELLP		roken, opleiding, beoordeling fysieke inspanning werk als confounders.	kg /m2		
Weissgerber, 2004							

PE=pre-eclampsie; zwhyp=zwangerschapshypertensie; BI=betrouwbaarheidsinterval; adj OR= gecorrigeerde odd's ratio; BMI=body mass index; wk=weken; DBD=diastolische bloeddruk; zw sch=zwangerschap; vg=voorgeschiedenis; BD=bloeddruk; SBD=systolische bloeddruk; RR=relatief risico;

Bespreking van de resultaten

Twee grote prospectieve cohort studies uit Scandinavië^{27,28} en een studie uit Nederland²⁹, vinden dat “bewegen” geen effect heeft op het ontwikkelen van pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie. Daar staat een retrospectieve cohortstudie tegenover die concludeert dat vrouwen die PE en /of zwangerschapshypertensie ontwikkelden in de eerste 20 weken van de zwangerschap minder vaak beweging hadden²⁵. Een prospectieve cohortstudie bevestigt dit²⁶. Vrouwen die aan beweging doen of die een niet-zittend beroep hebben of die niet werken hebben een lager risico op PE, maar niet op zwangerschapshypertensie. Een grote Noorse prospectieve cohortstudie nuanceert het beschermende effect van fysieke beweging in de vrije tijd. Dit effect treedt vooral op bij vrouwen met een normale (< 25 kg /m2) Body Mass Index (BMI)³⁰. Zij hebben een 20% lagere kans op PE in vergelijking met vrouwen met een hoge BMI.

Methodologische overwegingen

Studies zijn maar ten dele vergelijkbaar. Weliswaar hanteren de meeste studies dezelfde definities van hypertensie en PE, en meten 4 studies activiteiten in eerste helft zwangerschap (Marcoux, Vollebregt gem 15.6 weken,^{26,30}), en een studie meet ook activiteiten voor de zwangerschap^{26,28}; de studies verschillen ook. 4 studies met uitsluitend nulliparae, 3 nulli's en multi's^{26,27}.

Incidentie laag in prospectieve cohortstudie itt in retrospectieve cohortstudie met veel cases waar wel een effect gevonden wordt.

Er is meer: roken lager in PE en hypertensie groep, vaker al hogere bloeddruk en /of BMI aan begin zwangerschap, niet alleen beweging is de bepalende factor.

Verskil tussen zwangeren die PE of zwhyp ontwikkelden in studie Saftlas²⁶. Bovendien geen rekening gehouden met pariteit, BMI (alleen Magnus) algehele conditie /fitheid van de zwangere, in hoeverre altijd al aan sport en beweging gedaan, lichamelijke inspanning bij het werk of thuis.

Conclusies

- | | |
|----------|--|
| Niveau 2 | Sporten of bewegen in de eerste helft van de zwangerschap heeft geen effect op de incidentie van pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie later in de zwangerschap.
C Osterdal, 2008 ²⁷ , Tyldum, 2010 ²⁸ , Vollebregt, 2010 ²⁹ |
| Niveau 3 | Sporten of bewegen in de eerste helft van de zwangerschap heeft een beschermend effect op het ontwikkelen van pre-eclampsie bij vrouwen met een normale BMI, maar niet bij vrouwen met een BMI > 30 kg /m2.
C Magnus, 2008 ³⁰ |
| Niveau 3 | Bewegen in vrije tijd en een niet-zittend beroep beschermt tegen pre-eclampsie, niet tegen zwangerschapshypertensie.
C Saftlas, 2004 ²⁶ |

Overige overwegingen

Onderscheid: preventief en als behandeling bij zwangerschapshypertensie. Onderzoek heeft vooral gekeken naar preventieve effect van beweging op het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie. Het effect op het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie is gering. Wel werd een effect gevonden op het ontwikkelen van pre-eclampsie in een aantal studies.

Ook effect gevonden van beweging op het ontwikkelen van zwangerschapsdiabetes: lichamelijk actieve zwangeren hebben een lagere kans op zwangerschapsdiabetes²³.

Er is wel een theoretische basis voor het effect van beweging om pre-eclampsie te voorkomen²². Probleem van de studies is dat er onvoldoende gecontroleerd is voor een aantal factoren, zoals pariteit, de BMI, de algemene fitheid van de zwangere, de hoeveelheid beweging thuis en op het werk, en de fitheid en de hoeveelheid beweging voor de zwangerschap. Ook het preciezer meten van de soort beweging, de intensiteit en de hoeveelheid beweging zou een beter inzicht kunnen geven.

Het kan ook geen kwaad. Geen negatieve effecten gevonden van beweging. Veel mensen voelen zich beter bij regelmatige beweging. Wel voorzichtigheid bij te veel beweging en /of intensief sport beoefenen / topsport: > 4.5 uur /week geeft een verhoogd risico op PE of zwsch hypertensie²⁷.

Reference List

1. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565.
2. van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW. Follow-up na pre-eclampsie. In: Slager E, ed. *Retroproductieve geneeskunde, gynaecologie en obstetrie anno 2009*. Haarlem: DCHG; 2009. p. 268-271.
3. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2255.
4. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005;331(7521):877.
5. Knuist M, Bonseel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1998;92(2):174-8.
6. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):156-61.
7. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007;12:2471-83.
8. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):1026-35.
9. Ness RB, Zhang J, Bass D, Klebanoff MA. Interactions between smoking and weight in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 2008;168(4):427-33.
10. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1407-13.

11. Beste LA, England LJ, Schisterman EF, Qian C, Yu KF, Levine RJ. Pregnancy outcomes in smokers who develop pre-eclampsia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19(1):12-8.
12. Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S, Rath W. Smoking and the risk of developing hypertensive diseases in pregnancy: what is the effect on HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(10):1217-24.
13. Broughton Pipkin F. Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension* 2008;51(4):1042-6.
14. Cnossen JS, Leeftang MMG, de Haan EEM, Mol BWJ, van der Post JAM, Khan KS *et al.* Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. *BJOG* 2007;114(12):1477-85.
15. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):7-22.
16. Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review. *Occup Environ Med* 2007;64(4):228-43.
17. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):623-35.
18. Vollebregt KC, van der Wal MF, Wolf H, Vrijkotte TGM, Boer K, Bonsel GJ. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with pre-eclampsia and gestational hypertension? *BJOG* 2008;115(5):607-15.
19. Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, Darling MRN. The relation between maternal work, ambulatory blood pressure, and pregnancy hypertension. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(5):389-93.
20. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Franx A *et al.* Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7653):1117-20.
21. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey SG, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007;335(7627):978.

22. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GAL. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(12):2024-31.
23. Hegaard HK, Petersson K, Hedegaard M, Ottesen B, Dykes AK, Henriksen TB *et al.* Sports and leisure-time physical activity in pregnancy and birth weight: a population-based study. *Scand J Med Sci Sports* 2009.
24. Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD005942.
25. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43(2):147-52.
26. Saftlas AF, Logsden-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* 2004;160(8):758-65.
27. Osterdal ML, Strom M, Klemmensen AK, Knudsen VK, Juhl M, Halldorsson TI *et al.* Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia? Prospective cohort in Danish women. *BJOG* 2009;116(1):98-107.
28. Tyldum EV, Romundstad PR, Slordahl SA. Pre-pregnancy physical activity and preeclampsia risk: a prospective population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(3):315-20.
29. Vollebregt KC, Wolf H, Boer K, van der Wal MF, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Does physical activity in leisure time early in pregnancy reduce the incidence of preeclampsia or gestational hypertension? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(2):261-7.
30. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational physical activity and the risk of preeclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2008;168(8):952-7.