

Early-Onset Preeclampsia

Constitutional Factors and Consequences for Future
Pregnancy Outcome and Cardiovascular Health

Vroege Pre-eclampsie

Constitutionele Factoren en Gevolgen voor Toekomstige
Zwangerschapsuitkomst en Cardiovasculaire Gezondheid

(met een samenvatting in het Nederlands)

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht
op gezag van de rector magnificus, prof. dr. J.C. Stoof, ingevolge het
besluit van het college voor promoties in het openbaar te verdedigen op
donderdag 10 juli 2008 des middags te 2.30 uur

door

Bas Boudewijn van Rijn

geboren op 23 mei 1977 te Rotterdam

Promotor: Prof.dr. H.W. Bruinse

Co-promotoren: Dr. A. Franx
Dr. H.A.M. Voorbij
Dr. M. Roest

Samenvatting in het Nederlands

Pre-eclampsie is een ernstige complicatie van de zwangerschap, in Nederland verantwoordelijk voor ruim eenderde van de moedersterfte en de helft van de babysterfte bij iatrogene vroeggeboorte. Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door hypertensie en eiwitverlies in de urine gedurende de tweede helft van de zwangerschap, maar is te beschouwen als een multi-orgaanziekte met een vooralsnog onbekende oorzaak en een zeer variabel beloop. Vroege pre-eclampsie resulterend in een bevalling voor 34 weken zwangerschapsduur komt voor bij 1 op de 500 zwangeren en geldt als de meest ernstige presentatie van het ziektebeeld. Niet zelden geeft vroege pre-eclampsie aanleiding tot levensbedreigende complicaties, waaronder eclampsie, trombocytopenie, leverfunctiestoornissen en hemolyse (samen het HELLP-syndroom), stollingsstoornissen en ernstige hypertensieve crises. Bovendien gaat vroege pre-eclampsie vaak gepaard met intra-uteriene groeirestrictie door bijkomende placenta-insufficiëntie en is daardoor een belangrijke oorzaak van dysmaturiteit en prematuriteit.

Na de bevalling verdwijnen de symptomen van vroege pre-eclampsie meestal binnen een aantal dagen. Recente bevolkingsonderzoeken hebben echter laten zien dat vrouwen met een vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis een verhoogde kans hebben op hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

Het **eerste deel** van het proefschrift beschrijft onderzoek naar de reproductieve toekomst van vrouwen met vroege pre-eclampsie en/of intra-uteriene groeirestrictie in de voorgeschiedenis.

Over complicaties in een volgende zwangerschap van vrouwen die vroege pre-eclampsie hebben doorgemaakt, zijn op dit moment slechts beperkt gegevens beschikbaar. **Hoofdstuk 2** beschrijft de uitkomst van de 2e zwangerschap na een 1e zwangerschap gecompliceerd door vroege pre-eclampsie. Follow-up data werden verkregen van 120 vrouwen met vroege pre-eclampsie en een bevalling voor 34 weken zwangerschapsduur. Alle vrouwen gebruikten van de 12e tot de 36e zwangerschapsweek acetylsalicylzuur in een dosis van 80 milligram per dag. Bij 30 vrouwen (25%) trad opnieuw pre-eclampsie op in de 2e zwangerschap. Bij de meerderheid openbaarde de ziekte zich echter pas laat in de zwangerschap. Bovendien vond bij 78% de bevalling plaats na 37 weken zwangerschapsduur, waardoor ernstige complicaties bij moeder en kind nauwelijks optraden. De herhalingskans voor pre-eclampsie in de 2e zwangerschap werd niet beïnvloed door de ernst van de vroege pre-eclampsie in de 1e zwangerschap, de aanwezigheid van het HELLP-syndroom, intra-uteriene groeirestrictie of erfelijke en verworven trombofiliefactoren. Wel werd

een verhoogd herhalingsrisico voor pre-eclampsie gevonden voor vrouwen met een chronische hypertensie (hazard ratio 2,1; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,0 tot 4,4) en een verhoogde kans op vroeggeboorte voor vrouwen die rookten (hazard ratio 2,4; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,1 tot 5,6).

In **hoofdstuk 3** worden follow-up data gepresenteerd van vrouwen met een zwangerschap die werd gecompliceerd door intra-uteriene groeirestrictie veroorzaakt door ernstige placenta-insufficiëntie zonder bijkomende bloeddrukstijging of tekenen van pre-eclampsie. Vroege normotensieve intra-uteriene groeirestrictie geldt als een zeldzame aandoening. In de huidige wetenschappelijke literatuur zijn voor deze groep patiënten geen gegevens bekend over de prognose in een volgende zwangerschap. De zwangerschapsuitkomst in een tweede zwangerschap werd onderzocht voor 22 primiparae met vroege normotensieve intra-uteriene groeirestrictie in de een voorgeschiedenis met een kindsgewicht onder de 10e percentiel, bij wie een bevalling voor 34 weken zwangerschapsduur geïndiceerd was. Bij 6 vrouwen (27%) trad opnieuw een intra-uteriene groeirestrictie op in de 2e zwangerschap. Bovendien ontwikkelden 4 vrouwen (18%) zwangerschapshypertensie. De perinatale sterfte was 73% in de 1e zwangerschap, vergeleken met 14% in de 2e zwangerschap. Samengevat verliep de tweede zwangerschap bij slechts 55% van de vrouwen ongecompliceerd.

In het **tweede deel** van het proefschrift worden resultaten gepresenteerd van onderzoek naar het voorkomen van klassieke en moderne risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.

Hoofdstuk 4 beschrijft het voorkomen van klassieke risicofactoren met een onafhankelijk voorspellende waarde voor de kans op een hartinfarct of beroerte bij 243 vrouwen met vroege pre-eclampsie (voor 34 weken zwangerschapsduur), zoals bepaald tenminste 6 maanden na de bevalling. De resultaten werden vergeleken met een ongeselecteerde controlegroep van 374 gezonde vrouwen binnen dezelfde leeftijdscategorie. Vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis zonder bekende pre-existente hypertensie bleken gemiddeld vaker belast met één of meer risicofactoren voor hart- en vaatziekten ten opzichte van de controlegroep. Na correctie voor leeftijd hadden vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis een significant hogere systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, plasma totaal cholesterol-, LDL-cholesterol-, triglyceriden- en nuchtere glucosewaarde, alsmede een lagere HDL-cholesterolwaarde, alle passend bij een verhoogd cardiovasculair risico. Bovendien was een voorgeschiedenis van vroege pre-eclampsie sterk lineair geassocieerd met gewicht en body-mass index. Het vaker

voorkomen van overgewicht en obesitas was echter maar ten dele verantwoordelijk voor de aanwezigheid van de andere risicofactoren. Ook bij vrouwen met een normaal gewicht werden frequent een abnormaal lipidenprofiel, tekenen van insulineresistentie en een verhoogde bloeddruk waargenomen. De resultaten lieten geen associatie zien tussen een voorgeschiedenis van vroege pre-eclampsie en lengte, roken, etniciteit en diabetes mellitus.

Ondanks het veelvuldig voorkomen van één of meer risicofactoren voor hart- en vaatziekten na vroege pre-eclampsie bleek het absolute tienjaarsrisico op een hartinfarct of beroerte, geschat met de Framingham risicoscore, bij geen van de vrouwen in de eerste jaren na de bevalling ernstig verhoogd (>10%). Dit wordt met name verklaard door de lage *a priori* kans op hart- en vaatziekten binnen deze leeftijdscategorie. Niettemin dient op grond van de resultaten rekening gehouden te worden met een belangrijke bijdrage van klassieke cardiovasculaire risicofactoren aan de verhoogde kans op hart- en vaatziekten op latere leeftijd. De uitkomst van deze studie rechtvaardigt dan ook periodieke bepaling van klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.

In **hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven naar de waarde van een nieuwe merkstof voor cardiale ischemie, genaamd ischemia-modified albumin (IMA), in de normale zwangerschap en tijdens pre-eclampsie en intra-uteriene groeirestrictie. IMA geldt als een veelbelovende test voor het aantonen van de eerste tekenen van ischemie na een hartinfarct. De hypothese van de studie was dat IMA ook wordt gevormd tijdens complicaties van de zwangerschap gekenmerkt door ischemie van de placenta, zoals pre-eclampsie en intra-uteriene groeirestrictie. Hiervoor werden IMA-waarden bepaald bij 12 patiënten met pre-eclampsie, bij 12 gezonde zwangeren in het 3e trimester van de zwangerschap en bij 12 niet-zwangere controlepatiënten. De resultaten van de studie lieten een opvallende stijging zien van de plasma-IMA-spiegels tijdens de normale zwangerschap, vergelijkbaar met de toename van IMA tijdens een hartinfarct. Vergeleken met voor zwangerschapsduur gematchte gezonde zwangeren lieten patiënten met pre-eclampsie geen verdere IMA-stijging zien. Wel bleek IMA omgekeerd evenredig met het geboortegewicht, hetgeen zou kunnen passen bij een relatie tussen ischemie in de placenta en de vorming van IMA. Gezien het relatief kleine aantal proefpersonen in de studie dient deze bevinding uiteraard bevestigd te worden in vervolgonderzoek. Samengevat lijkt IMA geen bruikbare test bij de diagnostiek naar pre-eclampsie, gezien de hoge waarden in de normale zwangerschap en de afwezigheid van een verschil tussen gezonde zwangeren en patiënten met pre-eclampsie. Bovendien lijkt voorzichtigheid geboden bij het gebruik van IMA bij de vroege diagnostiek van het hartinfarct tijdens de zwangerschap.

Het **derde deel** van het proefschrift omvat de resultaten van een drietal studies naar de rol van het immuunsysteem bij de pathogenese van vroege pre-eclampsie.

In **hoofdstuk 6** wordt een overzicht gegeven van beschikbare studies naar de rol van het immuunsysteem van de moeder bij pre-eclampsie. Pre-eclampsie gaat gepaard met een abnormale inflammatoire reactie op zwangerschapsspecifieke veranderingen, mogelijk uitgelokt door de deels lichaamsvreemde foetus. De klassieke hypothese is dat pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een verstoord evenwicht in de specifieke afweer, gereguleerd door T-helpercellen, met als gevolg activatie van de type 1 (cellulaire) immuunrespons en onderdrukking van de type 2 (humorale) immuunrespons. Een aantal van de beschikbare studies ondersteunt deze hypothese, onder andere door het aantonen van een toegenomen productie van type 1 cytokinen (zoals TNF- α en IL-6) in plasma en placentaweefsel van patiënten met pre-eclampsie. Minstens evenveel studies bewijzen echter het tegendeel of laten geen duidelijke verschillen zien tussen patiënten met pre-eclampsie en gezonde zwangeren. Bovendien blijkt uit voortschrijdend inzicht in de immunologie dat de regulatie van het immuunsysteem veel complexer is dan voorheen werd gedacht. Naast T-cellen zijn ook andere componenten van de cellulaire en humorale afweer nauw betrokken bij de regulatie van de immuunrespons. De laatste jaren gaat de aandacht daarbij vooral uit naar de centrale rol van de aspecifieke afweer, in het bijzonder naar de eind jaren negentig ontdekte Toll-like receptors (TLRs). Deze receptoren komen vooral voor op macrofagen en neutrofiële granulocyten, maar ook op trofoblastcellen in de placenta. De functie van TLRs in de zwangerschap is nog weinig onderzocht. Wel bestaan aanwijzingen dat TLR4 een rol speelt bij de kans op vroeggeboorte. Ook zijn TLRs betrokken bij sepsis, allergie, het ontstaan van atherosclerose en de kans op hart- en vaatziekten. De rol van TLRs bij het ontstaan van vroege pre-eclampsie lijkt derhalve een veelbelovend onderwerp voor toekomstig onderzoek.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten beschreven van onderzoek naar 5 veelvoorkomende genetische varianten van Toll-like receptor 4 (TLR4) en nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis. TLR4 is een receptor voor lipopolysaccharide, dat ook wel endotoxine wordt genoemd. Endotoxine is een component van de celwand van gramnegatieve bacteriën en heeft sterk pro-inflammatoire eigenschappen. Activatie van TLR4 door endotoxine leidt tot productie van pro-inflammatoire cytokinen en speelt een belangrijke rol bij het aansturen van de inflammatoire respons. Ook NOD2 speelt bij deze interactie een rol en wordt met name geactiveerd door het bacteriële eiwit muramyldipeptide (MDP). Genetische varianten in beide receptoren leiden tot functionele verschillen in de effectiviteit van dit

herkenningssysteem, met als gevolg een minder effectieve afweer. Eerdere studies hebben laten zien dat het voorkomen van de functionele varianten van TLR4, te weten D299G en T399I, alsmede varianten van NOD2, namelijk G908R, R702W en L1007fs, geassocieerd is met het risico op tal van immuungemedieerde aandoeningen, zoals sepsis, astma, de ziekte van Crohn en atherosclerose.

Voor de studie werden 340 vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis geïncludeerd in 4 derdelijns centra in Nederland, het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het Maxima Medisch Centrum Veldhoven, het Leids Universitair Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Nijmegen. Ter vergelijking werd een controlegroep samengesteld van 113 vrouwen met in de voorgeschiedenis uitsluitend ongecompliceerde zwangerschappen. Naast genetisch materiaal werd ook plasma verzameld voor bepaling van de ontstekings-eiwitten C-reactieve proteïne (CRP), IL-6, fibrinogeen, soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) en de von Willebrand-factor. De resultaten lieten een sterke associatie zien tussen genetische varianten van TLR4 en een voorgeschiedenis met vroege pre-eclampsie, met een odds ratio van 3,3 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,5 tot 6,7) en 2,9 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,2 tot 6,7) ten opzichte van de controlegroep, na correctie voor leeftijd en chronische hypertensie. De associatie tussen functionele varianten van TLR4 en vroege pre-eclampsie bleek nog sterker voor patiënten die het HELLP-syndroom ontwikkelden, met een gecorrigeerde odds ratio van 4,1 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,7 tot 9,8) ten opzichte van de controlegroep en een odds ratio van 2,3 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,3 tot 4,3) ten opzichte van patiënten met pre-eclampsie alleen. Vroege pre-eclampsie was daarentegen niet direct geassocieerd met genetische varianten van NOD2. Ook hadden vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis minimaal 6 maanden na de bevalling significant hogere plasmaspiegels van de ontstekingsstoffen CRP, IL-6 en fibrinogeen. Een hoge inflammatoire achtergrond, ofwel een 'pro-inflammatoir fenotype', bijvoorbeeld bij vrouwen met een fibrinogeen of IL-6 waarde in het hoogste tertiel van de normaalverdeling, bleek 2 tot 5 keer vaker voor te komen bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis in vergelijking met de controlegroep. Bovendien werd het gezamenlijk voorkomen van TLR4- of NOD2-varianten en een pro-inflammatoir fenotype 4 tot 7 keer vaker geconstateerd na vroege pre-eclampsie. De resultaten bleven gelijk na multivariate correctie voor leeftijd, interval tussen de bevalling en de meting, body-mass index, roken en chronische hypertensie. De resultaten van de studie vormen het eerste bewijs voor de betrokkenheid van de afweer van de moeder en in het bijzonder het specifieke immuunsysteem, bij de vatbaarheid voor vroege pre-eclampsie en het HELLP-syndroom.

In **hoofdstuk 8** wordt onderzoek gepresenteerd naar de rol van het acutefasesysteem bij de vatbaarheid voor vroege pre-eclampsie. Hiervoor werden 44 vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis en een controlegroep van 29 vrouwen met uitsluitend ongecompliceerde zwangerschappen in de voorgeschiedenis geïncludeerd. Aan alle proefpersonen werd tenminste 6 maanden na de bevalling een standaard griepvaccinatie (Influvac®, geproduceerd door Solvay Pharma te Weesp) toegediend. Voor vaccinatie en op de 2e en 4e dag na vaccinatie werd bloed afgenomen ter bepaling van de acutefase-eiwitten CRP en IL-6. De relatieve stijging van CRP en IL-6 na vaccinatie werd als maat gebruikt voor de *in vivo* respons van het immuunsysteem na toediening van een milde inflammatoire stimulus. De resultaten toonden een significant hogere ontstekingsreactie na vaccinatie bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis. Een sterke immunrespons na vaccinatie, gedefinieerd als een stijging van het CRP of IL-6 boven de 75e percentiel, kwam 2 tot 4 keer vaker voor dan bij de controlegroep. Hoewel vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis gemiddeld een hogere body-mass index lieten zien, kon dit de bevindingen niet verklaren. Na multivariate correctie voor body-mass index bleven de associaties namelijk vrijwel gelijk. De resultaten ondersteunen de hypothese dat een constitutionele neiging van de moeder tot een versterkte immunrespons bijdraagt aan het risico op vroege pre-eclampsie.

Conclusies en aanbevelingen

Vroege pre-eclampsie blijft een regelmatig voorkomende ernstige zwangerschapscomplicatie met een grotendeels onbekende oorzaak. Concluderend lijkt de prognose voor een volgende zwangerschap relatief gunstig. Hoewel in een kwart van de gevallen een mildere late vorm van pre-eclampsie optreedt, blijven ernstige complicaties en vroeggeboorte onder het huidige beleid van voorschrijven van aspirine en bloeddrukregulatie bij vrouwen met chronische hypertensie meestal achterwege. Wel is chronische hypertensie geassocieerd met een grotere herhalingskans op pre-eclampsie en roken met een groter risico op vroeggeboorte. Deze gegevens dienen dan ook betrokken te worden bij de counseling van vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis. Andere aanvullende maatregelen ter secundaire preventie van pre-eclampsie, zoals toediening van laag moleculair heparine of antioxidanten, zijn vooralsnog niet bewezen effectief gebleken. Gezien de resultaten van ons onderzoek lijkt het bovendien niet waarschijnlijk dat dergelijke maatregelen de reeds gunstige prognose voor een volgende zwangerschap na vroege pre-eclampsie verder verbeteren. Wel blijkt uit onze onderzoeksresultaten een duidelijk verhoogd voorkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij vrouwen met een voorgeschiedenis van

vroege pre-eclampsie. Bovendien is uit bevolkingsonderzoek bekend dat deze vrouwen een 8 keer verhoogd risico hebben op sterfte door hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Op dit moment worden vrouwen na een vroege pre-eclampsie niet routinematig getest op deze risicofactoren. Het verdient dan ook aanbeveling vrouwen na een vroege pre-eclampsie vanaf het eerste jaar na de bevalling te testen op deze risicofactoren, door bepaling van de bloeddruk, het cholesterolprofiel, gewicht, schatting van het absoluut tienjaarsrisico op een hartinfarct of beroerte (bijvoorbeeld met de Framingham risicoscore) en mogelijk ook bepaling van het CRP-gehalte en indices van het insulineresistentiesyndroom (bijvoorbeeld nuchtere glucosewaarde en HOMA-score). Aangezien het eerste hartinfarct of de eerste beroerte bij de meeste vrouwen (85%) samenhangt met deze beïnvloedbare risicofactoren, biedt dit kansen op primaire preventie van hart- en vaatziekten op latere leeftijd bij vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de haalbaarheid en effectiviteit van reductie van hart- en vaatziektenrisico voor deze patiëntengroep nog niet is onderzocht.

De resultaten beschreven in dit proefschrift verschaffen verder nieuwe inzichten in de rol van het immuunsysteem van de moeder bij het ontstaan van vroege pre-eclampsie. In het bijzonder lijkt de vatbaarheid voor vroege pre-eclampsie gerelateerd aan genmutaties in receptoren betrokken bij de aspecifieke afweer. Bovendien vertonen vrouwen met vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis vele maanden na de bevalling vaker kenmerken van een verscherpte activiteit van het immuunsysteem, zoals verhoogde plasmawaarden van acutefase-eiwitten en cytokinen en een versterkte immunrespons na vaccinatie. Op grond van de resultaten is het aannemelijk dat de gevoeligheid van het immuunsysteem van de moeder bijdraagt aan het ontstaan van vroege pre-eclampsie en de relatie tussen vroege pre-eclampsie en vatbaarheid voor hart- en vaatziekten op latere leeftijd. De relatie tussen het immuunsysteem, hart- en vaatziekten en zwangerschap bieden een veelbelovend perspectief voor toekomstig onderzoek naar vroege pre-eclampsie.

List of publications

Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia.

B.B. van Rijn, A. Franx, J.M. Sikkema, H.J. van Rijn, H.W. Bruinse, H.A. Voorbij.

HYPERTENSION IN PREGNANCY, 2008; 27(2): 159-67

Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome.

B.B. van Rijn, A. Franx, E.A. Steegers, C.J. de Groot, R.M. Bertina, G. Pasterkamp, H.A.

Voorbij, H.W. Bruinse, M. Roest

PLoS ONE. 2008 Apr 2; 3(4): e1865

Characterization of maternal innate and adaptive inflammatory patterns in women with a history of early-onset preeclampsia.

B.B. van Rijn, A. Franx, G.T. Rijkers, H.A. Voorbij; M. Roest, H.W. Bruinse

REPRODUCTIVE SCIENCES 2008, 15 (2): 88A

Classic risk factors predictive of first cardiovascular events in women with a history of early-onset preeclampsia: opportunities for primary prevention.

B.B. van Rijn, H.W. Bruinse, M.L. Bots, H.A.M. Voorbij, M. Roest, A. Franx

REPRODUCTIVE SCIENCES 2008, 15 (2): 209A

TLR4 and NOD2 gene variants, maternal pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome.

B.B. van Rijn, A. Franx, E.A. Steegers, C.J. De Groot, R.M. Bertina, G. Pasterkamp, H.A.

Voorbij, H.W. Bruinse, M. Roest

REPRODUCTIVE SCIENCES 2008, 15 (2): 210A

Inflammatory changes in preeclampsia: Current understanding of the maternal innate and adaptive immune response.

N. Visser, B.B. van Rijn, G.T. Rijkers, A. Franx, H.W. Bruinse

OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY 2007, 62 (3): 191-201

Classic risk factors predictive of first cardiovascular events in women with a history of early-onset preeclampsia: opportunities for primary prevention.

B.B. van Rijn, H.W. Bruinse, M. Roest, H.A. Voorbij, M. Bots, A. Franx

AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND Gynaecology 2007, 197: S10

ABO blood group genotype and plasma concentration of von Willebrand factor in early onset HELLP syndrome.

L. te Riet, B.B. van Rijn, M. Roest, H.A. Voorbij, A. Franx, H.W. Bruinse
HYPERTENSION IN PREGNANCY 2006, 25-92, Suppl. 1

High-throughput genotyping with infrared fluorescence allele specific hybridization (iFLASH): A simple, reliable and low-cost alternative.

T.M. van Himbergen, H.A. Voorbij, A.D. Barendrecht, B.B. van Rijn, R. Brambilla, L.J. van Tits, M. Roest
CLINICAL BIOCHEMISTRY 2006, 39 (7): 739-745

Early Preeclampsia/HELLP syndrome (< 34 weeks) in the first pregnancy: maternal and fetal outcome in the next pregnancy.

B.B. van Rijn, L.B. Hoeks, A. Franx, H.W. Bruinse
HYPERTENSION IN PREGNANCY 2006, 25-142, Suppl. 1

Seasonal occurrence of early-onset (not greater than 34 weeks) HELLP syndrome.

B.B. van Rijn, A. Franx, M.L. Bots, H.W. Bruinse
HYPERTENSION IN PREGNANCY 2006, 25-158, Suppl. 1

Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia.

B.B. van Rijn, L.B. Hoeks, M.L. Bots, A. Franx, H.W. Bruinse
AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND Gynaecology 2006, 195 (3): 723-728

Early preeclampsia/HELLP syndrome (< 34 weeks) in the first pregnancy: Maternal and fetal outcome in the next pregnancy.

L.B. Hoeks, B.B. van Rijn, A. Franx, H.W. Bruinse
AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND Gynaecology 2005, 193 (6): S106-S107

CARD15/NOD2 gene polymorphisms in preeclampsia: A case control study.

B.B. van Rijn, C.J. de Groot, R.M. Bertina, M. Roest, H.A. Voorbij, H.W. Bruinse, A. Franx
JOURNAL OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION 2005, 12 (2): 149A

Single step high-throughput determination of Toll-like receptor 4 polymorphisms.

B.B. van Rijn, M. Roest, A. Franx, H.W. Bruinse, H.A. Voorbij
JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS 2004, 289 (1-2): 81-87

The Asp299Gly polymorphism of the innate immune receptor Toll-like receptor 4 (TLR4) is associated with HELLP-syndrome.

B.B. van Rijn, A. Franx, E.A. Steegers, M. Roest, H.A. Voorbij, H.W. Bruinse
JOURNAL OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION 2004, 11 (2): 256A-257A

Placental superoxide is increased in pre-eclampsia

J.M. Sikkema, B.B. van Rijn, A. Franx, H.W. Bruinse, R. de Roos, E.S. Stroes, E.E. van Faassen
PLACENTA 2001, 22 (4): 304-308

