

# Cardiac adaptation during and after hypertensive gestation

Citation for published version (APA):

Ghossein-Doha, C. (2015). *Cardiac adaptation during and after hypertensive gestation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150417cg>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20150417cg](https://doi.org/10.26481/dis.20150417cg)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



## Chapter 8

### Valorisation

## Valorisatie

Dit hoofdstuk beschrijft de waarde die gecreëerd kan worden uit de resultaten van de studies in dit proefschrift en hoe deze vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk, het breder publiek en welke maatschappelijke belangen hiermee behartigd worden.

## Inleiding

De zwangerschap wordt gezien als een vrouw-specifieke cardiovasculaire (CV) stress test. Vasculaire complicaties tijdens de zwangerschap uiten zich vaak via een hypertensief beeld, doorgaans in combinatie met een tekortschietende placenta-functie. Deze laatste brengt dan weer extra gezondheidsrisico's voor het ongeboren kind met zich mee. De kans op hart- en vaatziekten (HVZ) op middelbare leeftijd is bij een vrouw met dit type zwangerschapscomplicaties in de voorgeschiedenis twee tot acht maal verhoogd. Hoewel de bloeddruk postpartum doorgaans binnen twee weken normaliseert, blijven de onderliggende, meestal latente afwijkingen, vaak gewoon bestaan. Deze zijn aanvankelijk niet alleen maar goed medicamenteus corrigeerbaar, maar een dergelijke correctie verlaagt ook nog eens de kans op blijvende cardiovasculaire restschade. Dit impliceert dat het achterwege laten van deze correctie ertoe leidt dat de initieel latente afwijkingen binnen 10 tot 20 jaar kunnen evolueren tot irreversibele hartvaatschade.

De focus van de studies in dit proefschrift, was met name het in kaart brengen van de vroege en late gevolgen van het doormaken van pre-eclampsie (PE) voor de structuur en functie van het hart van de vrouw. PE kan gezien worden als een vrouw-specifieke risico-indicator die op vroeg-volwassen leeftijd de mogelijkheid biedt om vrouwen met een verhoogd risico op HVZ op te sporen. De resultaten van de studies in dit proefschrift ondersteunen het concept dat de prevalentie van subklinisch hartfalen en van prehypertensie (mild verhoogde bloeddruk) bij deze groep van vrouwen verhoogd is.

## Relevantie

Tussen juni 2012 en mei 2013 werden er in Nederland 172.000 kinderen geboren. Daarbij raakte bij ongeveer 11.000 vrouwen (6,4%) de zwangerschap gecompliceerd door PE. Ofschoon het voor een klein deel een recidief betreft, kan toch geschat worden dat er jaarlijks zo'n 11.000 (nieuwe) vrouwen met een verhoogd risico op HVZ bijkomen.

De resultaten van de studies in dit proefschrift zijn op een aantal fronten relevant. Zij zorgen enerzijds voor extra aandacht voor een grote groep van jonge, meestal gezonde moeders die een pre-eclamptische zwangerschap hebben doorgemaakt en daarom met veel vragen zitten over hun gezondheid in het algemeen en dat van hun hartvaatbed in het bijzonder. Anderzijds krijgt het exploreren van de mogelijkheden tot preventie van vrouw-specifieke HVZ extra aandacht, een actueel onderwerp gezien de relatief hoge prevalentie van sterfte aan HVZ bij vrouwen die momenteel zelfs

hoger is dan bij mannen. Door deze twee aspecten ontstaat er steeds meer behoefte om HVZ bij vrouwen beter te begrijpen, deze aandoeningen in een vroege fase te kunnen diagnosticeren en de link met PE beter te begrijpen. Een beter inzicht in vrouwspecifieke oorzaken van het ontwikkelen van HVZ en in hoe PE en HVZ onderling gerelateerd zijn maakt het mogelijk om preventie-op-maat in een vroeg stadium te ontwikkelen en aan te bieden. Ook de Nederlandse Hartstichting (NHS) heeft de relevantie van dit onderwerp opgemerkt en nadat decennialang mannen centraal stonden binnen het onderzoek naar HVZ, is dit belangrijke agendapunt door de enquête van de NHS verkozen tot nummer 2 op de prioriteitenlijst voor wetenschappelijk onderzoek direct voorafgegaan door het eerder herkennen van HVZ dat op nummer 1 staat. Om hieraan tegemoet te komen steunt de NHS onder andere ons expertise centrum voor vrouwen met gestationele hypertensieve aandoeningen door subsidiering van de “Queen of Hearts” studie die zich tot doel stelt om beter inzicht te verkrijgen en potentiële biomarkers te vinden voor de relatie tussen HVZ en PE.

De resultaten in dit proefschrift tonen aan dat bij vrouwen met PE in de anamnese het hart in de daaropvolgende 14 jaar zich op verschillende manieren kan aanpassen. Het ontwikkelen van hypertensie na pre-eclampsie blijkt hierbij de belangrijkste factor te zijn. Het was daarbij met name opvallend dat ook een hoog-normale bloeddruk, zg. “prehypertensie” niet alleen het risico op chronische hypertensie verhoogt, maar ook een ongunstig effect heeft op de aanpassing van het hart na PE. Deze resultaten ondersteunen de relevantie van strikte, regelmatige bloeddrukcontrole bij deze groep vrouwen vanaf de bevalling.

Omdat deze populatie van vrouwen relatief groot is, en de risico's pas nauwkeurig ingeschat kunnen worden als er een risicomodel over meerdere jaren beschikbaar is, is het belangrijk om de risicostratificatie in kwantitatieve risico's aan vrouwen te kunnen communiceren. Dit is tot op heden nog niet mogelijk.

## **Doelgroep**

De studies in dit proefschrift zijn uitgevoerd bij jonge, ogenschijnlijk gezonde vrouwen die PE doormaakten. Bij deze doelgroep werd onderzoek gedaan naar vroege, intermediaire vormen van HVZ zoals prehypertensie, hypertensie en hartfalen (HF) stadium B. Door de relatief jonge leeftijd van deze populatie, is er met vroegtijdige screening - en preventieprogramma's nog veel winst te behalen op het gebied van leefstijl-aanpassingen en andere niet-medicamenteuze preventieve interventies. Daarnaast is HF-B een subklinisch en veelal reversibele vorm van HF. HF is de primaire oorzaak van CV gerelateerde hospitalisatie en sterfte in Westerse landen. Als HF eenmaal is vastgesteld, hebben patiënten doorgaans intensieve behandeling nodig in combinatie met frequent ziekenhuisbezoek. In 2012 werden in Nederland 130.000 patiënten met HF gediagnostiseerd. Daarnaast overlijden dagelijks in Nederland 107 mensen met HF waarvan meer dan de helft vrouw is. Omdat de algemene populatie steeds ouder wordt zal de verwachte prevalentie van HF met 50% stijgen in de periode 2005-2025. De jaarlijkse kosten voor HF in Nederland bedragen ongeveer € 450 miljoen (2007).

## Onderzoeksresultaten en mogelijke consequenties voor de zorg (Activiteiten en producten)

### *Multidisciplinaire cardiovasculair risicomanagement*

De cohorten die in dit proefschrift voor statistische analyse werden gebruikt, kwamen tot stand door het reeds 20 jaar bestaande beleid in het MUMC+ en in het Radboud UMC+ om CV risicomanagement (CVRM) toe te passen bij vrouwen met PE in de voorgeschiedenis.

Tot enige jaren geleden was er in de medische wereld weinig affiniteit en dus ook geen richtlijn met betrekking tot deze problematiek. De huidige zorg aan zwangeren met een hypertensieve aandoening wordt nog bijna overal primair verleend door de obstetricus die die zorg vaak 6 weken na de bevalling afsluit. De cardioloog ziet de vrouw pas bij manifeste cardiale morbiditeit. Daarnaast is het conventionele CVRM door de vasculaire internist nog niet zodanig georganiseerd dat voormalige PE patiënten daar makkelijk aansluiting bij kunnen vinden. Dit leidt ertoe dat de zorg voor de *niet zwangere* vrouw met meestal *niet-klassieke* risicofactoren en zonder manifeste CV-ziekte, medisch tussen wal en schip valt. Binnen de obstetrie wordt deze weeffout in de preventieve cardiovasculaire zorg gevoeld. De obstetricus ziet immers al vroeg in het leven van de vrouw, tijdens de zwangerschap, of de vrouw over de reserves beschikt die nodig zijn om de hemodynamische belasting van de zwangerschap te kunnen dragen. Deze reserves worden ook aangesproken naarmate een vrouw ouder wordt. Helaas, verliest menig obstetricus deze vrouw na de bevalling uit het oog, waardoor het ooit opgemerkte verhoogde CV risico uit beeld raakt. Een multidisciplinair zorgtraject waarin gestandaardiseerde CVRM wordt aangeboden met bijbehorende follow-up kan de CV zorg aan vrouwen in het algemeen en vrouwen na een pre-eclampsische zwangerschap in het bijzonder verbeteren. De resultaten uit dit proefschrift met betrekking tot de relatie tussen prehypertensie en een vergroot hart enerzijds en het ontwikkelen van hoge bloeddruk anderzijds zouden direct geïmplementeerd kunnen worden. Ook is het nu al mogelijk preventieve strategieën te ontwikkelen op basis van de gevonden verhoogde prevalentie van HF-B bij vrouwen met obesitas, een verlaagde HDL cholesterol en/of prehypertensie.

### *Biomarkers*

Hartklachten worden vaak door de vrouw niet als zodanig herkend en worden door artsen vaak bestempeld als aspecifieke klachten. Ook zijn de huidige biomarkers voor diagnostiek van HVZ bij vrouwen beperkt gevoelig. Daarom wordt de diagnose van een cardiale aandoening, zeker bij relatief jonge vrouwen, vaak pas in een laat stadium gesteld. Een relatief late diagnose impliceert dat de behandeling moeilijker zal zijn, mede ook omdat het (reversibele) latente stadium dan meestal al gepasseerd is.

HF is doorgaans een geleidelijk progressieve verslechtering van de pompfunctie van het hart en wordt gekenmerkt door aanvankelijk een jarenlange klachtenvrije periode voorafgaande aan de ontwikkeling van een typisch klinisch beeld. Deze lange latente periode wordt door de American Heart Association (AHA) gedefinieerd als HF-B. Uit de resultaten van dit proefschrift, blijkt dat 1 op de 4 vrouwen met een PE in de voorgeschiedenis op relatief jonge leeftijd HF-B ontwikkelt. De afwezigheid van

klachten maakt het moeilijk om HF-B te diagnosticeren. Toch is het stellen van de diagnose HF-B in dit stadium van groot belang, omdat de progressie naar stadium-C (HF met klachten) gepaard gaat met een 5 keer verhoogde mortaliteit. Behandeling van HF-B met  $\beta$ -blokkers dan wel ace-remmers verlaagt de mortaliteit met ongeveer 40% en vertraagt verdere progressie naar HF-C met ongeveer 30%. Daarnaast zorgt het toedienen van de juiste medicatie bij HF-B tot een klinisch-relevante regressie van de structurele cardiale afwijkingen. Dit laatste onderstreept dat detectie en vervolgens tijdige en adequate behandeling van HF-B grote gezondheidswinst oplevert. Helaas schiet de huidige diagnostiek van HF-B vaak tekort (zie boven). Omdat veel vrouwen met HF-B daarom niet tijdig opgespoord worden, is het vaststellen en vervolgens behandelen van HF-B bij vrouwen nog steeds problematisch. Onze cohorten bieden de mogelijkheid om betere (gevoeligere) biomarkers voor HF-B te vinden specifiek voor onze doelgroep van hoog-risico vrouwen. Het vinden van een betrouwbare biomarker kan de opmaat vormen voor de betere identificatie van vrouwen met HF-B binnen deze risicopopulatie en bijdragen tot de ontwikkeling van preventieve strategieën die de progressie van HF-B naar HF-C tenminste vertragen;

*Het verder in kaart brengen van de toepassingsmogelijkheden van zwangerschap als kortdurende fysiologische belastingstest voor het moederlijke cardiovasculaire systeem.*

De normale en preeclampsische zwangerschap bieden de mogelijkheid om respectievelijk, de fysiologische en pathofysiologische aanpassingen van het hart van de vrouw over een langere periode te bestuderen. Dit biedt de mogelijkheid om een beter inzicht te krijgen, enerzijds in de grootte van haar cardiovasculaire reserves en anderzijds in de wijze waarop zij haar cardiale reserves aanwendt om een fysiologische belasting op te vangen. Deze informatie kan van pas komen ter bepaling van haar risico's op cardiale morbiditeit bij het klimmen der jaren. Uit één van de studies uit dit proefschrift blijkt er grote cardiale heterogeniteit te bestaan bij vrouwen die een PE hebben doorgemaakt. Zo viel op dat een deel van die vrouwen een opvallend klein hart had. Dit is een valkuil voor de definitie van LV hypertrofie bij vrouwen met PE in de voorgeschiedenis. De uitkomsten van dit proefschrift maken het aannemelijk dat er bij de definitie van cardiale remodelering bij vrouwen rekening gehouden moet worden met de preëxistente grootte van het moederlijk hart.

## **Planning en Realisatie**

Kortgeleden zijn wij met een grootschalige studie gestart (de Queen of Hearts studie) die beoogt de diagnostiek van HVZ bij vrouwen te verbeteren. In deze studie zal een groot cohort van vrouwen met een PE in de voorgeschiedenis al dan niet met herkenbare klachten, gescreend worden op cardiovasculaire fitheid. Het is aannemelijk dat bij een aanzienlijk deel HF-B vastgesteld zal worden. Voor dit project gaan we 2580 vrouwen uitgebreid de cardiovasculaire structuur en functie in kaart brengen. Voor de genotypering werken wij samen met 4 andere universitaire centra om naar biomarkers te zoeken die ons kunnen helpen HF-B beter te diagnosticeren, maar ook om de pathogenese van HF-B op te helderen.

Deze aanvraag levert, naast nieuwe biomarkers, ook informatie op over hoe zich diastolische dysfunctie bij vrouwen ontwikkelt. Voor dit onderzoek werkt de afdeling verloskunde nauw samen met de afdelingen cardiologie en vasculaire geneeskunde. Ons inziens leent het MUMC zich bij uitstek voor het screenen van deze populatie vanwege:

1. De sinds 1996 opgebouwde expertise ten aanzien van de zorg voor vrouwen met een hypertensieve zwangerschapscomplicatie (al dan niet in de anamnese) en waaruit de verschillende cohorten ontleend zijn die de basis vormden voor de studies in dit proefschrift.
2. Door de obstetrie geïnitieerde en al meer dan 20 jaar bestaande samenwerking met de afdelingen cardiologie en vasculaire geneeskunde.
3. De integratie van zorg, wetenschap en onderwijs op het innovatieve “transmuraal vrouwen dagcentrum”.

Daarbij beschikt het MUMC+ sinds 1 oktober 2012 als eerste ziekenhuis ter wereld over een Hart-en Vaat centrum, waar zes medische specialismen onder één dak zijn samengebracht. Ook wordt er momenteel een cohort opgebouwd van patiënten met een vorm van HF zonder afname van de ejectiefractie. Deze vorm van HF komt het meest voor bij vrouwen. Daarnaast werd in de zomer van 2014 ons transmuraal vrouwen dagcentrum geopend waarin CVRM aan zwangere en niet-zwangere vrouwen wordt aangeboden. Ook zal de hieraan gekoppelde CV-multidisciplinaire poli van start gaan, waarin vrouwen met een hypertensieve zwangerschapscomplicatie in de voorgeschiedenis een compleet cardiovasculair consult aangeboden wordt onder supervisie van een obstetricus, een cardioloog en een vasculaire geneeskundige. Dit betekent dat de bevindingen uit dit proefschrift al op korte termijn consequenties hebben voor de dagelijkse klinische praktijk.