

Cardiovascular disease risk in women with a history of preeclampsia

Citation for published version (APA):

Breetveld, N. (2020). *Cardiovascular disease risk in women with a history of preeclampsia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20200909nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200909nb](https://doi.org/10.26481/dis.20200909nb)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



<http://hdl.handle.net/###>

Valorisatie

Dit hoofdstuk beschrijft de waardecreatie, die verkregen kan worden uit de resultaten van de studies in dit proefschrift en hoe deze vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk. Het omschrijft hoe deze kennis ten goede komt aan het maatschappelijk belang en in het bijzonder de vrouw die pre-eclampsie heeft gehad.

INLEIDING

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn doodsoorzaak nummer één bij vrouwen^{1,2}. Dit heeft te maken met het atypische klachten patroon bij vrouwen, man-vrouw verschillen in onderliggende systeem biologie en de huidige diagnostische hulpmiddelen. Hierdoor wordt deze ziekte bij vrouwen vaak pas in een laat stadium herkend. In deze late stadia is het ziekteproces vaak moeilijk om te keren of te herstellen. Daarom is het belangrijk om in een vroege fase vrouwen op te kunnen sporen, die daadwerkelijk een verhoogd risico lopen op hart- en vaatziekten. Bij mensen gevoelig voor hart- en vaataandoeningen, start dit proces al vroeg in het leven en zou met de nodige aanpassingen in leefstijl (mediteraan dieet en beweging) of passende medicamenteuze preventiemiddelen, om ongunstige veranderingen in hart en vaten te voorkomen of verbeteren (cholesterolverlagende middelen of angiotensine convertend enzyme (ACE)-remmers of angiotensine receptor blokkers (ARB's)), tegengegaan kunnen worden.

Dit belangrijk agendapunt is door de enquête van de Nederlandse Hartstichting verkozen tot nummer 2 op de prioriteitenlijst voor wetenschappelijk onderzoek³. Behalve conventionele risicofactoren, die het risico op HVZ zowel bij vrouwen als mannen verhogen, zijn er ook onderbelichte vrouwspecifieke risicofactoren^{1,4}. Een vrouwspecifieke risicofactor die van cruciaal belang is, vormt zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie)⁴. Deze zwangerschapsaandoening wordt gekarakteriseerd door het ontwikkelen van hypertensie en proteïnurie tijdens de zwangerschap⁵. Onderliggend is een op dat moment aanwezige vaatdysfunctie. Vrouwen die een vroege zwangerschapsvergiftiging hebben doorgemaakt, hebben een 7.7 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van HVZ⁶.

Zwangerschapsvergiftiging is een vaatwandziekte, die meestal zichtbaar wordt in de tweede helft van de zwangerschap. Aangedane vrouwen hebben meer risico op een groei vertraagd kind, epileptische aanvallen en zelfs sterfte. Op de lange termijn hebben deze vrouwen een verhoogd risico op HVZ, ongeveer 15 jaar eerder dan hun leeftijdsgenoten, die een gezonde zwangerschap hebben doorgemaakt. Intermediaire ziektematen of risicofactoren, zoals subklinisch hartfalen en endotheeldysfunctie enerzijds en geringe circulatoire reserves (gering plasma volume), dislipidemie, glucose metabolisme stoornissen en hoge bloeddruk (metabool syndroom) anderzijds, zouden sterk kunnen bijdragen aan betere determinatie van vrouwen daadwerkelijk at risk.

De studies in dit proefschrift beschrijven het risico op hart- en vaatziekten bij deze specifieke groep vrouwen en de relatie tussen enerzijds pre-eclampsie en anderzijds subklinisch hartfalen, endotheelfunctie en laag plasma volume. Volgens het model (Hoofdstuk 1 Figuur 1) stijgt na pre-eclampsie het risico op HVZ gradueel, om binnen enkele jaren (maar nog op relatief jonge leeftijd) de klinische grens te bereiken. Risicofactoren zouden deze progressie kunnen versnellen. Echter is het tot nu toe nog onbekend, in welke orde dat gebeurt en welke risicofactoren na pre-eclampsie zwaarder wegen dan andere. Het is dus van klinisch belang om een betere inventarisatie te hebben van de factoren, die een essentiële rol spelen in het krijgen van hart- en vaatziekten in deze specifieke jonge vrouwelijke populatie

ZWANGERSCHAP ALS STRESSTEST

Zwangerschap is een unieke gezondheidstest voor hart en vaten. Pre-eclampsie wordt verder gekenmerkt door een ongezonde verdikking van de hartspier, die ook gezien wordt bij niet zwangere patiënten met jaren bestaande chronische hypertensie. Deze verdikking van de hartspier gaat bij vrouwen vaak vooraf aan hartfalen en leidt in veel gevallen tot een stugger hart, dat zich minder makkelijk laat vullen (diastole dysfunctie). Bij iets minder dan de helft van deze vrouwen blijven de ongunstige aanpassingen van het hart aan pre-eclampsie na de bevalling bestaan. Volgens de Amerikaanse cardiologische definitie vallen deze afwijkingen onder asymptomatisch hartfalen stadium B (HF-B)⁷. HF-B en milde diastole dysfunctie zijn veelal omkeerbare veranderingen, mits tijdig ontdekt. Wanneer HF met symptomen gepaard gaat, is deze niet meer omkeerbaar en kan men hooguit de klachten verminderen; een vermindering, die ondanks verbetering van de hartstructuur, niet tot verandering van de prognose leidt. Transitie van het asymptomatische stadium B naar het symptomatische stadium C gaat gepaard met een 5x groter overlijdensrisico⁸. Daarom is vroegtijdige herkenning en voorkomen van progressie van asymptomatisch naar symptomatisch HF de enige logische strategie.

RELEVANTIE

In 2018 was het aantal levende geboorten in Nederland 168.525⁹, uitgaande van een prevalentie van pre-eclampsie van 3-5%¹⁰, komt dit uit op een jaarlijks aantal geboorten van 5056 tot 8426 van vrouwen, die een gecompliceerde zwangerschap met pre-eclampsie doormaken. Jaarlijks komen er dus gemiddeld 6741 vrouwen bij de al reeds bestaande groep met vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.

Aangezien deze patiëntengroep van grote omvang is, is het belangrijk om vrouwen hierover te informeren. Vaak weten zij niet goed wat de cardiovasculaire consequenties zijn van het doormaken van pre-eclampsie en hebben zij veel vragen. Daarom is er een factsheet gemaakt met to the point resultaten van onder andere dit proefschrift, zodat de vrouwen die pre-eclampsie hebben meegemaakt op de hoogte worden gehouden over welke nieuwe bevindingen er tot nu toe zijn gedaan.

Naast het informeren van patiënten en hen van adviezen te voorzien van de noodzaak van een follow-up ná de zwangerschap, is het belangrijk dat huisartsen en gynaecologen een duidelijker besef hebben, dat deze patiëntengroep een grote kans heeft op hart- en vaatziekten en daarom dus in de gaten moet worden gehouden. Het gebeurt nog te vaak dat we vrouwen uit het oog verliezen, terwijl juist deze vrouwen baat zouden kunnen hebben bij passende follow-up, om daarmee hun HVZ risico te verminderen. Daarnaast laat dit proefschrift ook zien, dat een eenmalige follow-up niet voldoende is om hartfalen uit te sluiten en dat een aanvullende follow-up een aantal jaar later erg belangrijk is.

Naast de resultaten voor de patiënt, de arts en de wetenschap hebben mijn uitkomsten ook meegeholpen aan de tot stand bringing van de Queen of Hearts studie. Deze studie wordt gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting en is een groot wetenschappelijk onderzoek naar de aanwezigheid van de risicofactoren van hart- en vaatziekten en biomarkers voor subklinisch hartfalen bij vrouwen, die in het verleden pre-eclampsie hebben doorgemaakt.

Door onderzoek naar vrouwspecifieke biomarkers voor hartfalen en geassocieerde risicoprofiel, kan er een gepersonaliseerd screeningsprogramma ontwikkeld worden op basis van een multimarker model, waarop preventieve therapieën kunnen worden afgestemd.

DOELGROEP

De doelstelling van dit proefschrift is onze kennis te vergroten in de cardiovasculaire determinanten, die het risico vergroten op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen in vrouwen met pre-eclampsie. De vrouwen, die wij hebben onderzocht, zijn jong en hebben geen herkenbare of klassieke cardiovasculaire symptomen. Deze vrouwen komen grotendeels uit de regio oost-midden Nederland, die gezien de demografie vergelijkbaar is met de rest van Nederland.

INNOVATIE

De bevindingen van dit proefschrift tonen aan welke veranderingen er in het hart tijdens de zwangerschap plaatsvinden en welke aanhouden of verdwijnen tijdens de postpartum

periode. Het belicht belangrijk hartfalen stadium B, een stadium waarbij er al wel veranderingen in het hart zijn, maar nog geen symptomen. Één op de vier vrouwen heeft een aantal jaar na de gecompliceerde zwangerschap dit stadium van hartfalen al. Maar wat belangrijk is, is dat er ook een verschuiving is in prevalentie. Er zijn vrouwen die 1 jaar na de zwangerschap nog *geen* hartfalen stadium B hebben, maar dit *wel* na 4 jaar hebben ontwikkeld. Dit onderstreept het belang dat er ook na een aantal jaar een follow-up echografie belangrijk is.

Door inzicht te krijgen in de factoren, zoals endotheelfunctie en plasma volume, die een rol spelen in de etiologie van hartfalen, zullen preventieprogramma's daar beter op ingericht kunnen worden.

IMPLEMENTATIE, PLANNING EN REALISATIE

De eerder genoemde factsheet, waarop to the point resultaten vermeld zijn, is toepasbaar op de individuele patiënt en wordt gepubliceerd bij de hart voor HELLP stichting. Deze stichting zet zich in voor meer begrip, (h)erkenning en acceptatie voor vrouwen, die pre-eclampsie en/of het HELLP syndroom hebben gehad. Door het publiceren van de factsheet zal ten eerste voor de patiënt zelf inzichtelijk worden gemaakt met welke onderzoeken we ons momenteel bezighouden, welke uitkomsten daaruit komen en welke klinische consequenties deze kunnen hebben. Daarnaast zorgt het ook weer voor een reactivatie in het bewustzijn van zowel patiënt als hulpverlener en maatschappij. Door scherper intermediaire ziekte-maten te bestuderen hopen we veel beter de zorg te verleggen naar zij die het nodig hebben en de anderen juist in een vroeger stadium te kunnen geruststellen.

Verder geven de bevindingen van dit proefschrift aan, dat in de eerste decade na zwangerschap vrouwen niet eenmalig onderzocht moeten worden, maar in een gestructureerde follow-up terecht zouden moeten komen, waarbij om de paar jaar een uitgebreide cardiovasculaire screening verricht wordt. Vanuit deze structuur kunnen we in de zorg doelmatigheidsvragen beantwoorden, om zo de zorg voor deze groep veilig te personaliseren.

Tot slot is er op basis van de bevindingen een logische interventie trial in ontwikkeling, ter behandeling van subklinisch hartfalen.

REFERENTIES

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS and Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492.
2. Mosca L, Barrett-Connor E and Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124:2145-54.
3. Nederlandse Hartstichting. Onderzoeksagenda Hartstichting. <https://www.hartstichting.nl/wetenschappelijk-onderzoek/onderzoeksagenda-hartstichting>.
4. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC, Jr., Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V and Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011;123:1243-62.
5. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A and Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy*. 2001;20:IX-XIV.
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD and Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335:974.
7. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW and Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.
8. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr. and Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563-70.
9. CBS-Statline. Geboorte; kerncijfers. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?ts=1560856985183>. 6 maart 2020.
10. Roberts JM and Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-6.