

VU Research Portal

Assessment of Cardiovascular Disease after Hypertensive Pregnancy Disorders

Visser, V.S.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Visser, V. S. (2015). *Assessment of Cardiovascular Disease after Hypertensive Pregnancy Disorders*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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.

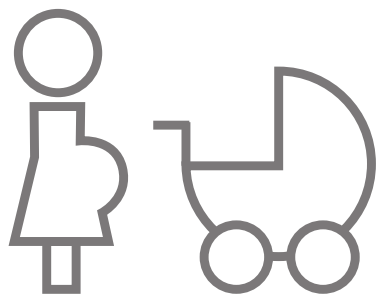
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

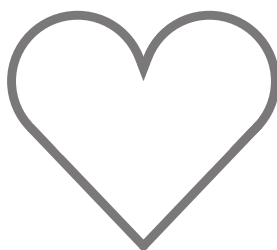
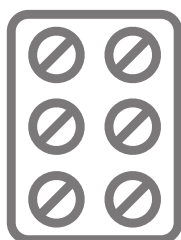
vuresearchportal.ub@vu.nl



ADDENDUM

Nederlandse Samenvatting

A



CARDIOVASCULAIRE ZIEKTEN NA HYPERTENSIEVE AANDOENINGEN IN DE ZWANGERSCHAP

Hypertensieve aandoeningen zijn een veelvoorkomende complicatie tijdens de zwangerschap. Er is uitgebreid bewijs dat vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie een hogere kans hebben op cardiovasculaire aandoeningen later in het leven. Daarom wordt ook wel gezegd dat een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie gezien kan worden als een 'stress test' voor cardiovasculaire ziekten later in het leven. Deze hypothese biedt kansen tot preventieve maatregelen bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertensie in de zwangerschap wat kan leiden tot preventie van cardiovasculaire ziekten.

In dit proefschrift ligt de focus op de evaluatie van cardiovasculaire ziekten na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie.

Dit proefschrift is onderverdeeld in twee delen. In het eerste deel worden markers beschreven na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie, waaronder homocysteïne. Vervolgens wordt de associatie tussen hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en oncologische tumoren met verminderde tumor stroma invasie beschreven. In het tweede deel wordt ingegaan op de predictie van cardiovasculaire ziekten na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie, op de kennis onder gynaecologen met betrekking tot dit onderwerp en op de adviezen die in de richtlijnen genoemd worden. Daarna wordt geëvalueerd in welke mate vrouwen aanpassingen van hun levensstijl doorvoeren wanneer zij op de hoogte zijn gesteld van een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten. Het laatste onderdeel van het proefschrift is een algemene discussie.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie van dit proefschrift

Deel 1

Hoofdstuk 2 beschrijft een review en meta-analyse van de literatuur met betrekking tot niet klassieke biochemische cardiovasculaire risicofactoren na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Deze biochemische risicofactoren kunnen aanwijzingen geven over de parallellen in pathogenese van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en cardiovasculaire ziekten later in het leven. In deze review worden 21 studies over 16 niet klassieke biochemische risicofactoren beschreven; 12 studies over 4 biochemische risicofactoren konden geïnccludeerd worden in meta-analyses met betrekking tot ICAM, VCAM, homocysteïne en fibrinogeen. Alleen de meta-analyse met betrekking tot homocysteïne toonde significante hogere homocysteïne waarden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertensie in de zwangerschap vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap in de voorgeschiedenis. Deze verhoogde homocysteïne waarden kunnen een aanwijzing zijn voor gedeelde pathogenese van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en cardiovasculaire ziekten. Aangezien er een grote overlap was in de homocysteïne waarden van vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie en vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap, zijn de klinische consequenties van deze resultaten gelimiteerd. Homocysteïne is daarom verder geanalyseerd in het volgende hoofdstuk.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studie naar homocysteïne waarden bij vrouwen na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie werden na 2.5 jaar opgevolgd en vergeleken met vrouwen 2.5 jaar na een ongecompliceerde zwangerschap. Bij beide groepen vrouwen werden homocysteïne waarden bepaald 2.5 jaar na de zwangerschap. In deze studie vonden we hogere homocysteïne waarden bij vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie in de voorgeschiedenis in vergelijking met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap in de voorgeschiedenis. De resultaten van deze studie sluiten aan bij de resultaten van de eerder genoemde review en meta-analyse. Aangezien homocysteïne een sensitieve marker is voor endotheel schade die genoemd wordt in de pathogenese van cardiovasculaire ziekten, geven deze resultaten inzicht in de etiologie van cardiovasculaire ziekten na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de hypothese met betrekking tot de mogelijke gedeeltelijke gelijke pathogenese van afwijkende placentatie zoals in hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en de afwijkende stroma invasie van tumorcellen zoals in borst en colon tumoren met lage tumor stroma ratio. Deze hypothese is gestoeld op het feit dat zowel placentatie als tumor invasie processen zijn waarbij afwijkende angiogenese een belangrijke rol speelt. Om deze hypothese te toetsen hebben we onderzocht of vrouwen met borst of colon tumoren met lage tumor stroma ratio een vaker een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie in de voorgeschiedenis hebben doorgemaakt in vergelijking met vrouwen met borst of colon tumoren met een hoge tumor stroma ratio. De uitkomsten van dit onderzoek laten zien dat vrouwen met lage tumor stroma ratio vaker een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie in de voorgeschiedenis hadden, echter er werden geen significante verschillen gevonden. De conclusie naar aanleiding van de resultaten is dat er mogelijk een gedeelde pathogenese van hypertensie in de zwangerschap en lage tumor stroma ratio in borst en colon tumoren bestaat welke verklaard kan worden door afwijkende angiogenese.

Deel 2

Hoofdstuk 5 beschrijft een prognostisch model voor de voorspelling van chronische hypertensie na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Het doel van het creëren van dit model is om inzicht te krijgen welke factoren na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie voorspellend zijn voor het ontwikkelen van chronische hypertensie en als consequentie daarvan het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten op latere leeftijd. In dit prognostisch model hebben we verscheidene klinische factoren onderzocht welke voor die al bekend zijn voor de zwangerschap, namelijk maternale leeftijd, etniciteit, educatie, pariteit en familie anamnese met betrekking tot hypertensie, cardiovasculaire events of hersenbloeding en hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap. Verder werden klinische factoren onderzocht bekend vroeg in de zwangerschap, te weten BMI en bloeddruk, factoren gedurende de zwangerschap, te weten of preeclampsie of zwangerschapshypertensie was ontwikkeld, of er progressie naar ernstige ziekte gedurende de zwangerschap optrad en wat de hoogste bloeddrukken gedurende de zwangerschap waren. De factoren van na de zwangerschap die werden meegenomen in het prognostisch model, te weten of er sprake was van een dysmature neonat en de bloeddrukken zes weken post partum. We vonden dat een prognostisch model met de factoren hogere maternale leeftijd, lagere opleiding,

negatieve familie anamnese op hypertensieve zwangerschapscomplicaties, hogere systolische en diastolische bloeddruk aan het begin van de zwangerschap en hogere systolische en diastolische bloeddruk 6 weken post partum meegenomen kunnen worden in een model met goede voorspellende waarde op chronische hypertensie na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Aangezien deze informatie verzameld kan worden door middel van anamnese en simpele non-invasieve testen, adviseren we om deze informatie te verzamelen van alle patiënten die een hypertensieve aandoening van de zwangerschap doormaken om deze vrouwen juist te kunnen informeren over het verhoogde risico op chronische hypertensie en cardiovasculaire ziekten later in het leven.

In **hoofdstuk 6** wordt gesteld dat hoge bloeddruk zes weken post partum een belangrijke aanwijzing is voor de ontwikkeling van chronische hypertensie na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Deze studie vergelijkt bloeddrukken zes weken post partum van vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie in relatie met chronische hypertensie later in het leven. De uitkomst van deze studie laat zien dat 40% van de vrouwen met een doorgemaakte hypertensie in de zwangerschap nog hypertensief zijn zes weken post partum. Deze vrouwen met een hypertensie zes weken post partum hebben een drie keer verhoogd risico op chronische hypertensie in vergelijking met vrouwen met een normale tensie zes weken post partum (OR 3.3, 95% CI 1.8-6.3). Resultaten van dit onderzoek laten zien dat een bloeddruk meting zes weken post partum van belangrijke waarde kan zijn in het voorspellen van chronische hypertensie en daarbij een verhoogd cardiovasculair risico bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap. Aangezien een bloeddrukmeting een simpele en non-invasieve test is, adviseren wij deze uit te voeren zes weken post partum bij alle vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie.

In **hoofdstuk 7** wordt geëvalueerd welke informatie en adviezen door gynaecologen gegeven worden ten aanzien van het verhoogd cardiovasculaire risico na een doorgemaakte preeclampsie. Door middel van een via het internet afgenomen vragenlijst zijn gynaecologen vragen voorgelegd met betrekking tot de informatieve rol en preventieve adviezen ten aanzien van het cardiovasculair risico bij vrouwen met een voorgeschiedenis van zowel vroege als late preeclampsie. Aan vrouwen met een doorgemaakte vroege preeclampsie wordt door meer dan de helft van de gynaecologen het advies gegeven om jaarlijks de bloeddruk te laten controleren en in de meeste gevallen worden adviezen over gezondere levensstijl aan de patiënt gegeven. Aan vrouwen met een doorgemaakte late preeclampsie werd door ongeveer 40% van de gynaecologen een jaarlijkse bloeddruk controle geadviseerd en door de helft van de gynaecologen werden adviezen gegeven over gezondere levensstijl. De vragenlijsten werden tweemaal verstuurd, eenmaal in 2011 en eenmaal in 2014, om te onderzoeken of de informatie en adviezen naar de patiënten toegenomen zijn in de afgelopen jaren. De informatie en adviezen naar patiënten met een doorgemaakte vroege of late preeclampsie zijn toegenomen over de jaren. De conclusie van het onderzoek is dat het merendeel van de patiënten met een doorgemaakte preeclampsie wordt geïnformeerd over een verhoogd cardiovasculair risico en dat ze worden geadviseerd over preventieve maatregelen, echter is er nog ruimte voor verbetering. De verbetering zou bereikt kunnen worden wanneer nationale en regionale protocollen duidelijke aanbevelingen beschri-

ieven met betrekking tot de informatie en adviezen ten aanzien van preventieve maatregelen voor patiënten met een doorgemaakte zwangerschap gecompliceerd door hypertensie.

Hoofdstuk 8 evalueert de preventieve maatregelen genomen door vrouwen die op de hoogte zijn gebracht van een verhoogd cardiovasculair risico na een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie. Voor deze cohort studie zijn vrouwen geïncludeerd die geparticipeerd hebben in een studie naar het cardiovasculaire risico 2.5 jaar na een door hypertensie gecompliceerde zwangerschap (HyRAS studie). In het kader van de HyRAS studie werd voor vrouwen 2.5 jaar na een zwangerschap een cardiovasculair risicoprofiel opgesteld naar aanleiding van lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek. Wanneer een van de onderzoeken een afwijkende uitslag liet zien die wees op een verhoogd cardiovasculair risico, dan werden patiënten en hun huisarts op de hoogte gesteld van dit verhoogde risico zodat eventuele preventieve maatregelen genomen konden worden. Een jaar na de HyRAS studie hebben wij middels een vragenlijst geëvalueerd of deze vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico preventieve maatregelen in de vorm van aanpassingen van levensstijl of medicatie hebben genomen. Resultaten van deze studie laten zien dat een minderheid van de vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico preventieve maatregelen hebben ondernomen. Daaruit wordt geconcludeerd dat er sprake is van een beperkt inzicht van patiënten en de huisartsen van deze patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Dit verkleint de kans op vroege detectie en mogelijke preventie van cardiovasculaire ziekten later in het leven van deze vrouwen.

Hoofdstuk 9 analyseert de aanbevelingen in lokale protocollen ten aanzien van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap in Nederland. Voor deze vergelijkende analyse zijn de lokale protocollen op 83 indicatoren gescoord, gebaseerd op de belangrijkste aanbevelingen uit de nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) om de compleetheid te evalueren. De resultaten laten zien dat er gemiddeld 32.5 van deze 83 indicatoren benoemd worden in de lokale protocollen. Enkele indicatoren werden weinig genoemd in de lokale protocollen, voornamelijk indicatoren ten aanzien van beleid gedurende de zwangerschap. Door verbetering van de lokale protocollen zou de kwaliteit van zorg voor patiënten met hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap kunnen verbeteren.

In het **addendum** bij hoofdstuk 9, beschrijven we specifiek de indicatoren ten aanzien van de follow up van vrouwen met een hypertensieve aandoening in de zwangerschap. In slechts een van de lokale protocollen werd genoemd dat patiënten op de hoogte moeten worden gesteld van een verhoogd cardiovasculair risico na een hypertensieve zwangerschapsaandoening en adviezen over preventieve maatregelen voor cardiovasculaire ziekten worden in geen van de lokale protocollen genoemd. In nationale richtlijnen in Nederland en in het buitenland op het gebied van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap zijn de laatste jaren aanpassingen gemaakt waarbij adviezen worden gegeven ten aanzien van de follow up. Wanneer lokale protocollen deze adviezen over zouden nemen, kan dit leiden tot toename van preventieve maatregelen en mogelijk cardiovasculaire ziekten verminderen.

Hoofdstuk 10 behelst een algemene discussie op de inhoud van dit proefschrift en beschrijft implicaties voor toekomstig onderzoek. Aangezien cardiovasculaire ziekten een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit onder vrouwen zijn en een zwangerschap gecompliceerd door

hypertensie het risico op cardiovasculaire ziekten verhoogt, kan door preventieve maatregelen in vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertensieve zwangerschapsaandoeningen de gezondheid van deze vrouwen worden vergroot. Op dit moment is er meer bewijs ten aanzien van predictie van cardiovasculaire ziekten na hypertensieve zwangerschappen en neemt de informatie en adviezen door gynaecologen naar patiënten toe, maar er moet meer onderzoek verricht worden naar effectieve preventie strategieën bij vrouwen met een doorgemaakte zwangerschap gecompliceerd door hypertensie ten behoeve van preventie van cardiovasculaire ziekten.