

Eerste resultaten van de SPAR-studie

De zwangerschap als stresstest voor spiraalarteriën

dr. B.B. van Rijn *gynaecoloog, associate professor, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam*

dr. L. Brouwers *gynaecologie en verloskunde, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg*

dr. T.E. Vogelvang *gynaecoloog, Diaconessenhuis Utrecht*

dr. P.G.J. Nikkels *patholoog, UMC Utrecht*

prof. dr. A. Franx *hoogleraar obstetrie, UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht*

Zwangerschap vormt een fysiologische uitdaging voor alle orgaansystemen. De veranderingen in onder meer vaatfunctie, het immuunsysteem, hormonale invloeden en vetstofwisseling vragen alle om aanzienlijke adaptatie van de moeder, met als doel om foetale groei en ontwikkeling te ondersteunen en zelf gezond te blijven. Het onvoldoende optreden van deze adaptatie is de basis voor het ontstaan van een aanzienlijk deel van de zwangerschapscomplicaties in de dagelijkse praktijk, zoals pre-eclampsie, foetale groeirestrictie (FGR), diabetes en vroeggeboorte. Het is dan ook niet verwonderlijk dat een gecompliceerde zwangerschap uitkomst tevens een verhoogde vatbaarheid voor toekomstige ziekten aan het licht kan brengen.¹ Vanuit dit oogpunt kan de zwangerschap beschouwd worden als een 'stresstest' om vrouwen (en kinderen) te identificeren die risico lopen om op latere leeftijd problemen te ontwikkelen zoals bijvoorbeeld diabetes en hart- en vaatziekten.

Spiraalarterie remodellering essentieel voor een ongecompliceerde zwangerschap

Eén van de belangrijkste transities in de zwangerschap is de verandering van de bloedvaten van de baarmoeder zelf. De arterietakken van de arteria uterina gelegen in de spierlaag van de baarmoederwand, met hun karakteristiek spiraalvormige aspect, vormen een netwerk van bloedvaten dat sterke omvorming ondergaat tijdens iedere zwangerschap. Op de locatie waar de innesteling van de placenta plaatsvindt, het zogenaamde 'placentabed', worden deze 'spiraalarteriën' omgevormd onder invloed van de migrerende trofoblastcellen tot bloedvaten met een vier- tot zesmaal groter kaliber en een sterk aangepaste vorm en samenstelling van de bloedvatwand. Dit proces omvat een gecoördineerd stappenplan van cellulair en matrixveranderingen van de vaatwand, waaronder disrupctie en reparatie van de endotheellaag, uiteenvallen van de gladde spiercellaag en tijdelijke inbedding van de foetale trofoblastcellen tot aan het oppervlak van de lumenale zijde van het bloedvat. Het gevolg is een bloedvat met een trompetvormige uitmonding en daarmee sterk toegenomen capaciteit voor bloedtoevoer en een afgenomen doorstromingssnelheid om schade aan de placenta door hoge flow en turbulentie te voorkomen. Spiraalarterie remodellering wordt door velen gezien als een cruciale stap

in de succesvolle adaptatie van de moeder aan de zwangerschap en falen van dit proces als een belangrijke bron voor zwangerschapscomplicaties.² Kennis over dit fenomeen is ontstaan na het pionierswerk van Brosens en Pijnenborg in de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw, aan de hand van beperkt beschikbaar materiaal verkregen bij hysterectomieën postpartum. Deze studies lieten vooral aanwijzingen zien voor problemen met spiraalarterie remodellering bij zwangerschappen met pre-eclampsie en zwangerschappen met foetale groeirestrictie.

Huidige kennis over spiraalarterie remodellering nog te beperkt

Hoewel afwijkende remodellering van spiraalarteriën algemeen gezien wordt als de leidende hypothese in de ontstaanswijze van placentaire disfunctie, in het bijzonder in het kader van pre-eclampsie en foetale groeirestrictie (en de meeste leerboeken deze kennis voor absolute waarheid aan nemen), is de prevalentie van deze afwijkingen bij gezonde en gecompliceerde zwangerschappen eigenlijk nooit goed vastgesteld in voldoende grote cohorten. Daarmee zijn de relevantie van dit probleem en - belangrijker nog - de relatie met gezondheid van moeder en kind, onvoldoende duidelijk. De huidige studies van het placentabed zijn voornamelijk gebaseerd op histologische observaties in kleine series gefixeerd materiaal, waardoor mechanismen betrokken bij het omvormen van spiraalarteriën bij de mens tot nog toe beperkt zijn bestudeerd. De kennis rond de rol van o.a. het immuunsysteem van de moeder, specifieke eigenschappen van de trofoblast die leiden tot verminderde invasie, andere factoren in de decidua en myometrium, de rol van het endotheel en aanwijzingen voor betrokken genen, komt dan ook grotendeels uit dierexperimenteel onderzoek. Het is echter zeer de vraag of de relevantie van deze bevindingen standhoudt in de menselijke situatie. Opvallend genoeg blijkt de mens de enige species met 'diepe invasie' van de trofoblast in de baarmoederwand en de daarbij behorende uitgebreide omvorming van spiraalarteriën. Vergelijkende studies in andere diersoorten, zelfs bij primaten, bevestigen het unieke aspect van de mens als 'diepe invader' als het gaat om voortplanting. In dit kader is het werk van Kurt Benirschke en zijn systematische studie van placenta- en baarmoederhistologie in vrijwel alle dier-

soorten van de dierentuin in San Diego, beter bekend als het *Frozen Zoo project*, niet alleen bijzonder, maar ook zeer informatief.³

Hoewel de pathofysiologie van het remodelling van abnormale spiraalarterie niet bekend is, dicht de klassieke hypothese een centrale rol toe aan een afwijkende invasief karakter van de binnendringende trofoblastcellen vanuit de placenta, de zogenaamde extravillieuze trofoblast. Een 'oppervlakkige invasie' van trofoblast zou dan leiden tot abnormale omvorming van spiraalarteriën, wat dan weer leidt tot onderontwikkeling van de placenta en abnormale toevoer van voedingsstoffen naar de baby. Vervolgens kan hierdoor de moeder secundair hoge bloeddruk, eiwitverlies en schade aan endotheel in de overige bloedvaten, oftewel pre-eclampsie, ontwikkelen. Pre-eclampsie gaat inderdaad vaak gepaard met beperking in de foetale groei, wat ook weer toegeschreven wordt aan onvoldoende ondersteuning van de groei door onderontwikkeling van de placenta. Dit wordt verder ondersteund door pathologische beoordeling van de placenta bij zwangerschappen met pre-eclampsie of groeirestrictie, waarbij histologische kenmerken passend bij mogelijk verminderde functie, zoals bijvoorbeeld toegenomen rijping en ischemie, regelmatig worden waargenomen. Toch is de bewijsvoering voor deze hypothese beperkt. Zo zijn er geen studies van voldoende kwaliteit en grootte die een eenduidige relatie laten zien tussen spiraalarteriopathologie, afwijkende placentalhistologie en uitkomsten voor moeder en kind. Ook toonde wij in recent werk aan dat er slechts beperkt onderscheid te maken valt tussen histologische afwijkingen in de placenta bij foetale groeirestrictie alleen, ten opzichte van foetale groeirestrictie met pre-eclampsie. Belangrijker nog, de invloed van de gezondheid van de moeder op het optreden van spiraalarteriopathologie, alsook de invloed van de spiraal arterie pathologie op de uitkomst van de zwangerschap en de prognose voor het kind, zijn onduidelijk. Ook zijn de vaatproblemen in de spiraalarteriën niet voldoende beoordeeld per celtype. Bij andere vaataandoeningen (zoals bij atherosclerose en bij *outward remodeling* van arterietakken van vergelijkbaar kaliber) worden specifieke rollen toegeschreven o.a. aan het endotheel en de fibroblasten in de adventitia.

SPAR-studie: systematische beoordeling van het placentabed

In een recent proefschrift beschrijft Laura Brouwers, gynaecoloog in opleiding, de resultaten van Nederlands onderzoek, uitgevoerd in het UMC en het Diakonessenhuis in Utrecht, gericht op systematisch in kaart brengen van spiraalarteriegezondheid bij ongecompliceerde zwangerschappen en zwangerschappen met pre-eclampsie en/of foetale groeirestrictie, de SPiral Artery Remodeling, ofwel SPAR studie.⁴ Voor het onderzoek werd eerst een nieuw biopsieafname- en beoordelingssysteem ontwikkeld om vaatproblematiek in het placentabed systematisch te kunnen beoordelen. In de pilotstudie werd de techniek getest bij 29 vrouwen met pre-eclampsie en 29 vrouwen met gezonde zwangerschap die in aanmerking kwamen voor een keizersnede.⁵ Naast het feit dat de techniek veilige en betrouwbare

afname van vaatbiopten uit het placentabed liet zien, observeerden we dat vaatafwijkingen, zoals afwijkende remodeling, ook in deze kleine serie vaker voorkomen bij vrouwen met pre-eclampsie. Ook werd bij deze vrouwen vaker tekenen van specifieke vaatschade in de wand van de bloedvaten gezien, waaronder vetophoging, ontsteking (bekend als 'acute atherose') en trombose. Daarnaast bleek dat vrouwen met 'acute atherose' vaker een minder gunstig profiel van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals afwijkende cholesterolwaarden, in het bloed hebben. Dit versterkt de gedachte dat pre-eclampsie onderdeel is van een spectrum van hart- en vaatziekten op jonge leeftijd en dat dit zelfs waarneembaar is in atherosclerose-achtige vaatafwijkingen in het placentabed.

Vervolgens werd de methode vanaf 2011 gebruikt om de prevalentie van laesies passend bij abnormale ontwikkeling van spiraalarterie vast te stellen bij vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door pre-eclampsie en/of FGR en vergeleken met controles met een ongecompliceerde zwangerschap. Het onderzoek werd aan alle vrouwen met een indicatie voor een keizersnede aangeboden. In totaal namen van de 1267 vrouwen, die in aanmerking kwamen voor het onderzoek, 394 vrouwen deel, waarvan 121 met pre-eclampsie en/of FGR en 149 met een ongecompliceerde zwangerschap. Per patiënte werden vier biopten van het placentabed afgenomen en gescoord volgens het eerder gevalideerde scoringssysteem. Op grond van deze eerste analyse werd kenmerken van abnormale remodeling vastgesteld bij 63% van de vrouwen met pre-eclampsie en/of FGR ten opzichte van 10% in de controlegroep. Abnormale remodeling ging in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met afwezigheid van intramurale trofoblastcellen (46% versus 6,7%). Dit terwijl de aanwezigheid van trofoblastcellen in de omgeving vaak overvloedig was. Onze bevindingen ondersteunen daarmee niet de klassieke hypothese dat afwijkende ontwikkeling van de spiraalarterie het gevolg is van een 'oppervlakkige invasie' door een abnormaal invasief karakter van trofoblastcellen. Wellicht is dat in het licht van meer recent werk ook minder aannemelijk. Eerdere studies hebben laten zien dat de eerste stadia van spiraalarteriëtransformatie vooral afhangt van een maternale respons op zwangerschap en zelfs in afwezigheid van trofoblastcellen kan plaatsvinden. Mogelijk verklaart dit ook de invloed van pre-existente vaatgezondheid op het risico van zwangerschapscomplicaties samenhangend met abnormale spiraalarterieontwikkeling. Naast defecte remodeling kwamen laesies van de vaatwand, waaronder 'acute atherose' en trombose, ook aanzienlijk vaker voor bij pre-eclampsie en FGR, acute atherose in ongeveer 30% van de gevallen voorkomt (versus 3% van de controles) en trombose in de vaatwand in 17% (versus 5% in de controlegroep). Opvallend was dat deze laesies even vaak voorkomen in de decidua (oppervlakkige laag) als in het myometrium (diepere laag) van het placentabed, terwijl in eerdere literatuur werd aangenomen dat deze vaatlaesies konden worden beschouwd als 'epifeneen', alleen aanwezig in de decidua. Naast vaatproblematiek onderzochten we ook de aanwezigheid van specifieke afweercellen, in het bijzonder regulatorie T-cellen, in en rondom de spiraalarteriën

in het placentabed en endotheelcellen uit het placentabed, die hiervoor geïsoleerd werden en op transcriptieniveau bestudeerd. Deze studie is, voor zover wij weten, een van de eerste onderzoeken die deze technieken gebruikt om relevante genen in dit celtype te identificeren en verdient verder onderzoek om de exacte relevantie en toekomstige klinische mogelijkheden te identificeren. De eerste resultaten van dit onderzoek werden op het ISSHP-congres in Amsterdam gepresenteerd en zijn in bewerking voor publicatie in de loop van het komende jaar.

Belang van gezonde spiraalarteriën voor klinische uitkomsten bij pasgeborenen

In vervolgonderzoek richt het SPAR-project zich op de impact van spiraalarteriopathologie op neonatale uitkomsten, waaronder complicaties in de vroege levensfase tijdens de NICU-opname, en maten voor de groei en ontwikkeling. Hebben kinderen met FGR, op grond van slechte remodelering van de spiraalarteriën, een andere prognose dan kinderen met een normaal ontwikkeld placentabed? Vervolgstudies maken gebruik van meer geavanceerde immunologische en moleculaire techniek om in beeld te krijgen welke stappen nodig zijn voor succesvolle remodelering van spiraalarteriën. Deze en andere analyses worden in de loop van het komende jaar verwacht.

Samenvattend bevestigt het SPAR-onderzoek dat abnormale remodelering van spiraalarteriën in het placentabed in ongeveer de helft van de zwangerschappen met pre-eclampsie of foetale groeirestrictie aantoonbaar zijn. In dit onderzoek worden de bevindingen van de kleinere studies hiermee deels bevestigd. Anderzijds laten de eerst SPAR-resultaten zien dat met structurele beoordeling van pathologie, in een voldoende grote serie, niet alle geldende aannames rond spiraalarterie biologie stand houden. Zo lijkt de trofoblast niet per se afwezig in de diepere myometriumlaag van de baarmoederwand in het geval van abnormale remodelering (de 'oppervlakkige invasie'-hypothese), maar is er meer een probleem met het bereiken van de lumenale zijde van de bloedvaten.

Er zijn nog stappen te zetten in het ontrafelen van dit belangrijke fenomeen in de zwangerschap. Niettemin hopen we dat deze resultaten een eerste bijdrage leveren aan betere zorg en behandelopties vrouwen en kinderen die te maken krijgen met pre-eclampsie en foetale groeirestrictie.

Referenties

1. Zoet GA, Koster MP, Velthuis BK *et al.* *Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia.* *Maturitas.* 2015 Oct 82. 153-61.
2. Brosens I, Pijnenborg, Vercruyse L, Romero R. *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation.* *Am J Obstet Gynecol.* 2011. Mar 204. 193-201.
3. Frozen Zoo Project. www.sandiegozooglobal.org/timeline/t-795/
4. Brouwers L. *Failing the stress test, spiral artery pathology in pregnancy and the interplay with maternal cardiovascular health.* Universiteit Utrecht. Dec 2018. ISBN 978-94-6323-423-8.
5. Veerbeek JH, Brouwers L, Koster MP, Koenen SV, van Vliet EO, Nikkels PG, Franx A, van Rijn BB. *Spiral artery remodeling and maternal cardiovascular risk, the spiral artery remodeling study.* *J Hypertens.* 2016. Aug 34. 1570-7.

Dankwoord

Vele patiënten en collega's hebben de afgelopen jaren een bijdrage geleverd aan de totstandkoming van de SPAR studie. In het bijzonder verdienen dr. J.H.W. Veerbeek, drs. S. de Gier, drs. J. Wienke en dr. F. van Wijk genoemd voor hun belangrijke rol in opzet en uitvoering van het project.

Contact

dr. Bas van Rijn b.vanrijn@erasmusmc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.



Hella Stichting