

# Hoge bloeddruk in de zwangerschap: belangrijke voorspeller voor cardiovasculair risico

José T Drost, Ganiye Arpacı, Jim van Eyck, Angela HEM Maas

Het aantal vrouwen met een cardiovasculaire aandoening neemt toe en al langere tijd zijn cardiovasculaire ziekten de belangrijkste doodsoorzaak bij vrouwen. Naast de bekende risicofactoren zoals roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus, zijn er vrouw-specifieke factoren die het risico op cardiovasculaire aandoeningen beïnvloeden.

Verschillende studies hebben aangetoond dat het hebben doorgemaakt van zwangerschapshypertensie of van een pre-eclampsie/HELLP syndroom belangrijke voorspellers zijn voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten op latere leeftijd [McDonald SD et al, 2008; Bellamy L et al, 2007; Ray JG et al, 2005; Irgens HU et al, 2001; Smith GSC et al, 2001; Wikström AK et al, 2005; Wilson BJ et al, 2005; Rodie VA et al, 2004; Wagner SJ et al, 2007; Williams D, 2004]. In dit artikel zullen wij de associatie tussen hypertensie in de zwangerschap en het verhoogde cardiovasculaire risico op latere leeftijd bespreken.

## Hypertensieve aandoeningen in zwangerschap

Hypertensie komt voor in ruim 10% van alle zwangerschappen en kan bestaan uit een preëxistente hypertensie, een hypertensie die ontstaan is in de zwangerschap, pre-eclampsie en een HELLP syndroom (zie tabel 1) [Rodie VA et al, 2004; Wagner SJ et al, 2007; Von Dadelszen P et al, 2003]. Er is sprake van een zwangerschapshypertensie bij een systolische bloeddruk groter dan 140 mmHg of een diastolische bloeddruk boven de 90 mmHg in de tweede helft van de zwangerschap. Twaalf weken postpartum behoort de bloeddruk weer genormaliseerd te zijn.

Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een bloeddruk  $\geq 140/90$  mmHg met een proteïnurie ( $\geq 0.3$  gram/ 24 h)

en komt bij 3-5% van de zwangerschappen voor. Het ontstaat meestal na de twintigste zwangerschapsweek. Pre-eclampsie kan ingedeeld worden in een milde vorm en een ernstige vorm, waarbij de bloeddruk  $\geq 160/100$  mmHg is of een proteïnurie van  $\geq 3.0$  gram/ 24 h. Daarnaast kan er sprake zijn van een 'vroeg' (symptomen voor 28 weken) of een 'late' pre-eclampsie (symptomen vanaf 28 weken), waarbij de etiologie waarschijnlijk verschillend is [Von Dadelszen P et al, 2003]. Pre-eclampsie is een van de belangrijkste oorzaken van foetale groeiretardatie, vroeggeboorte en perinatale mortaliteit in de Westerse landen. Het komt vaker voor in de eerste zwangerschap en heeft een risico van 30-50% op herhaling in volgende zwangerschappen. Eclampsie is een convulsieve vorm van pre-eclampsie en is relatief zeldzaam (0,1% van de zwangerschappen). Karakteristieke pathofysiologische verschijnselen bij pre-eclampsie zijn vasospasme, vasculaire afwijkingen in diverse orgaan-systemen en activatie van het stollingssysteem [Rodie VA et al, 2004; Wagner SJ et al, 2007; Williams D, 2004; Von Dadelszen P et al, 2003]. Bij de meer ernstige vormen met tekenen van hemolyse spreekt men van het HELLP syndroom (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets), waarbij leverfunctiestoornissen aanwezig zijn en een diffuse intravasale stolling. Hypertensie is meestal aanwezig maar de bloeddruk kan ook normaal zijn. Een HELLP syndroom leidt vrijwel altijd tot een spoedeisende inleiding van de bevalling en is verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de maternale en de foetale mortaliteit. Hypertensie die pre-existent aanwezig is voor de zwangerschap of een verhoogde bloeddruk die in de eerste helft van de zwangerschap ontstaat en nadien blijft bestaan wordt chronische (essentiële) hypertensie genoemd.

## Associatie pre-eclampsie met cardiovasculair risico

De pathogenese van pre-eclampsie is complex en nog niet geheel opgehelderd [Redman CW, Sargent IL, 2005; Roberts JM, Cooper DW, 2001]. Mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van de klinisch verschijnselen in pre-eclampsie zijn een abnormale ontwikkeling van de

---

*José T. Drost en Ganiye Arpacı zijn arts-assistent, afdeling Cardiologie, Isalakliken Zwolle; dr. Jim van Eyck is perinatoloog, eveneens verbonden aan Isala klinieken Zwolle, afdeling gynaecologie&obstetrie; dr. Angela HEM Maas is cardioloog en verbonden aan de afdeling cardiologie van de Isala klinieken Zwolle.*

*Dit artikel is eerder gepubliceerd in het Hartbulletin, jaargang 41, nr. 2 van april 2010, pag. 47 ev.*

placenta, constitutionele maternale factoren (aanwezigheid van pre-existente cardiovasculaire risicofactoren en familiair voorkomen van zwangerschapscomplicaties) en een toename van de normale metabole respons op de zwangerschap. Het belangrijkste mechanisme, de abnormale placentatie, ontstaat door een inadequate ontwikkeling van de spiraalarteriën in het placenta-vaatbed. Het gevolg hiervan is hypoperfusie van de placenta en het ontstaan van vasculaire laesies (oxidatieve stress) in het placenta-vaatbed. Deze laesies activeren het endotheel ter plaatse en er worden diverse inflammatoire- en coagulantiefactoren uitgescheiden, zoals endotheliale groeifactoren, cytokinen en acute fase eiwitten. Deze factoren verspreiden zich in de maternale circulatie. Samen met de reeds bestaande hypercoagulabiliteit, hyperlipidemie, insulineresistentie en inflammatie, de normale metabole respons op zwangerschap, leidt dit tot uitgebreide systemische endotheeldisfunctie. Het gevolg daarvan is vasoconstrictie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit, dit kenmerkt zich bij de moeder door het ontwikkelen van hypertensie, proteïnurie en oedemen. Bij de foetus ontstaat groeiretardatie ten gevolge van placentale insufficiëntie [Rodie VA et al, 2004; Wagner SJ et al, 2007; Williams D, 2004; Von

vroeg ontstane en ernstige pre-eclampsie [Bellamy L et al, 2007]. Het metabole syndroom komt twee jaar na een doorgemaakte vroege pre-eclampsie bij 15-25% van de vrouwen voor, ruim tweemaal vaker dan bij vrouwen na een niet-hypertensieve zwangerschap [Lykke JA et al, 2009; Magnussen EB et al, 2009; Stekkinger E et al, 2009]. In een thans lopend cohort-onderzoek bij 340 vrouwen, gemiddeld negen jaar na een doorgemaakte vroege pre-eclampsie, hebben wij gevonden dat vóór de leeftijd van veertig jaar bij 40% van de vrouwen hypertensie aanwezig is en 17% het metabole syndroom heeft. In een recente meta-analyse van McDonald et al. wordt een relatief risico van 2.3 gevonden op klinisch manifeste cardiovasculaire ziekten bij vrouwen na een doorgemaakte pre-eclampsie ten opzichte van vrouwen na een gezonde zwangerschap [McDonald SD et al, 2008]. Deze vrouwen waren allen jonger dan 56 jaar met de eerste cardiovasculaire manifestaties al voor het veertigste jaar. Subklinische tekenen van atherosclerose met intima-media metingen met doppler-onderzoek van de a. carotis en a. femoralis en metingen van de coronaire kalkscore met multislice CT zijn zelfs al zichtbaar binnen enkele jaren na doorgemaakte hypertensieve zwangerschappen [Blaauw J, et al, 2006; Sabour S et al, 2007].

Tabel 1 Hypertensieve zwangerschapscomplicaties

	Bloeddruk	Periode zwangerschap	Overige verschijnselen
Pre-existente hypertensie	≥ 140/ 90 mmHg	voor zwangerschap, of ontstaan in eerste 20 weken zwangerschap en blijvend	-
Zwangerschapshypertensie	≥ 140/ 90 mmHg	> 20 weken zwangerschap tot 12 weken postpartum	-
Pre-eclampsie	≥ 140/ 90 mmHg	> 20 weken zwangerschap tot 12 weken postpartum	Proteïnurie ≥ 0.3 gram/ 24 h
HELLP	Bloeddruk niet opgenomen in definitie	> 17 weken zwangerschap tot 1 week postpartum	Hemolyse Leverfalen Trombopenie Proteïnurie

Dadelszen P et al, 2003; Redman CW, Sargent IL, 2005 Roberts JM, Cooper DW, 2001]. Waarom de spiraalarteriën zich bij sommige vrouwen niet voldoende ontwikkelen en de bovenstaande cascade aan reacties initieert is niet duidelijk, mogelijk speelt het genetisch profiel van de moeder hierin een rol [Duckitt K et al, 2005].

Vijftien tot vijfentwintig jaar na een doorgemaakte pre-eclampsie kunnen nog steeds verhoogde plasmaconcentraties van inflammatoire markers en een verhoogde insulineresistentie worden waargenomen [Sattar N et al, 2003]. Veel cardiovasculaire risicofactoren worden al in de eerste jaren na een gecompliceerde zwangerschap zichtbaar. Na 14 jaar is er een bijna viermaal zo grote kans op de aanwezigheid van hypertensie, vooral na een

### Aanbevelingen voor preventie

In de huidige richtlijnen voor preventie van hart- en vaatziekten bij vrouwen zijn nog geen adviezen opgenomen voor vrouwen met een doorgemaakte pre-eclampsie, maar de verwachting is dat dit aan toekomstige richtlijnen zal worden toegevoegd. Een gezonde leefstijl is in deze hoogrisico groep vrouwen een eerste vereiste om het risicoprofiel te verlagen. Daarnaast is het aan te bevelen om al ruim voor het veertigste jaar de bloeddruk regelmatig te controleren en deze tijdig te gaan behandelen. Verder onderzoek is nodig om beter te kunnen identificeren welke vrouwen binnen deze groep op termijn het grootste cardiovasculaire risico hebben. ■

## Referenties

- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335: 974-983.
- Blaauw J, van Pampus MG, van Doormaal JJ, Fokkema MR, Fidler V, Smit AJ, et al. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet Gynaecol* 2006; 107: 1345-1351.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565-71.
- Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323:1213-1217.
- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53: 944-951.
- Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynaecol* 2009;114: 961-970.
- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156: 918-930.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797-1803.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-1594.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
- Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175: 189-202.
- Sabour S, Franx A, Rutten A, Grobbee DE, Prokop M, Bartelink ML, et al. High blood pressure in pregnancy and coronary calcification. *Hypertension* 2007; 49: 1-5.
- Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003 ; 42:39-42.
- Smith GSC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *Lancet* 2001;357: 2002-2006.
- Stekking E, Zandstra M, Peeters LL, Spaanderman MA. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. *Obstet Gynaecol* 2009; 114:1076-1084.
- Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22:143-148.
- Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens* 2007;9: 560-566.
- Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 2005; 112: 1486-1491.
- Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr opin Obstet Gynaecol* 2003;15: 465-471.
- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326: 854-860.

# Forse pre-eclampsie met HELLP-syndroom

## Casus

Mevrouw A, een 32 jarige primipara van Nederlandse afkomst en een BMI van 35, heeft bij de intake met de verloskundige een tensie van 135/85 mm Hg. De verwachte 'mid pregnancy drop' blijft uit. Bij 30+1 weken meet de verloskundige tijdens een geplande controle een bloeddruk van 135/95 mm Hg. Mevrouw heeft geen albuminurie en geen pre-eclamptische klachten. De verloskundige vraagt of ze een dag later wil terugkomen. De volgende dag vertelt mevrouw dat ze na de controle wat pijn in onderbuik en rug had gekregen. Het voelde alsof ze griep kreeg. Ze rapporteerde geen hoofdpijn of bandgevoel en was niet misselijk. Echter deze ochtend stond ze op met gevoel dat alles weer normaal was. De verloskundige meet een bloeddruk van 140/100 mm Hg. Er is wederom geen albumurie. Vanwege de stijgende bloeddruk verwijst de verloskundige haar naar de gynaecoloog in het dichtstbijzijnde streekziekenhuis. Daar wordt mevrouw opgenomen en behandeld met magnesiumsulfaat. Vanwege de termijn van de zwangerschap wordt zij vervolgens doorverwezen naar een derdelijnscentrum.

Daar stabiliseert de tensie zich met magnesiumsulfaat en een bètablokker: Trandate® (labetalol). Bij 30+ 6 weken wordt ze ontslagen en voor verdere controles terugverwezen naar de tweede lijn.

Bij 31+1 gaat mevrouw naar de huisarts vanwege maagklachten. De huisarts meet een tensie van 195/110 mm Hg en verwijst haar onmiddellijk naar de gynaecoloog. In het ziekenhuis heeft ze een bloeddruk van 155/90 mm Hg en bovenbuikklachten. Haar reflexen zijn niet verhoogd maar ze wordt wederom naar het derdelijns ziekenhuis vervoerd voor behandeling. Bij 31+4 dalen de trombocyten en wordt mevrouw geprimed. Vanwege een deceleratief CTG wordt een sectio caesarea verricht waarbij een zoon van 1500 gram wordt geboren met een goede start. Vier dagen post partum wordt het kind overgeplaatst naar het streekziekenhuis en mag mevrouw naar huis. Haar bloeddruk is dan weer terug op 130/85 mm Hg. Ze gebruikt Trandate®, 3 maal per dag 400mg. Drie weken later mag ook haar zoon naar huis. ■