

## Afgeronde onderzoeken

Over de afgelopen jaren heeft Strong Babies diverse onderzoekprojecten gefinancierd. Hieronder lees je meer informatie over een aantal van deze onderzoeken.

### **Night shift work and risk for preterm birth**

**Onderzoeker: Henriëtte van Duijne, jonge onderzoeker aan het Nederlands Kanker Instituut (NKI)**

In Europa en Amerika werkt ongeveer 19% van de beroepsbevolking gedurende de nacht. In bepaalde sectoren, zoals in de gezondheidszorg, is het werken van ploegendiensten noodzakelijk. Voornamelijk nachtwerk lijkt ons dag-nachtritme te verstoren. Eerder onderzoek liet zien dat vrouwen die nachts werken of vaak trans Atlantisch reizen een verstoorde menstruele cyclus hebben. Circadiane verstoring kan leiden tot reproductieve problemen, dit kan deels worden verklaard door lage melatonine levels. Melatonine speelt een belangrijke rol bij het functioneren van de placenta. Eerdere onderzoeken naar nachtwerk en vroeggeboorte laten tegenstrijdige resultaten zien, welke gedeeltelijk kunnen worden verklaard door methodologische limitaties. Het doel van het onderzoek van Henriëtte was te onderzoeken of het werken van nachtdiensten de kans op vroeggeboorte vergroot.

Bij het onderzoeken of het werken van nachtdiensten de kans op vroeggeboorte vergroot, is ook onderzocht welke andere risicofactoren vroeggeboorte kunnen voorspellen. De onderzoeksgroep waar Henriëtte deel van uit maakt, heeft voor dit onderzoek gebruik gemaakt van een landelijk prospectief cohort onderzoek. Welke opgezet is in 2011 en waaraan 60.000 vrouwelijke verpleegkundigen tussen de 18-65 jaar meededen. Door middel van vragenlijsten zijn zwangerschappen en nachtwerk gedurende hun gehele werkzame leven teruggevraagd. Verschillende aspecten van nachtwerk zijn onderzocht, zoals de duur, intensiteit, cumulatief aantal diensten en frequentie. Daarnaast bevat de studie uitgebreide informatie over verschillende leefstijlfactoren en andere risicofactoren, zoals bijvoorbeeld gewicht, roken, fysieke activiteit, diverse aandoeningen, beroepsmatige blootstellingen, aantal miskramen (zwangerschapsduur van <24 weken) en chronotype.

In deze studie is nu alleen gekeken naar de zwangerschap voor het eerste geboren kind, om het risico op verstoring van de resultaten (bijvoorbeeld doordat vrouwen stoppen met nachtwerk na het doormaken van een eerdere vroeggeboorte) te verkleinen. In het totaal hebben 44.408 vrouwen een (eerste) kind gekregen, hiervan heeft 7,2% een vroeggeboorte gehad (3.197 kinderen). Binnen vroeggeboortes (zwangerschapsduur van <37 weken) is onderscheid gemaakt tussen extreem tot zeer prematuur (zwangerschapsduur tussen de 24 en 32 weken) en matig tot laat prematuur (zwangerschapsduur tussen de 33 en 37 weken). In het totaal waren er 383 extreem tot zeer prematuur geboren kinderen en 2.814 matig tot laat prematuur geboren kinderen. Ongeveer 29% van de deelnemers heeft nachtdiensten gedraaid tijdens het jaar van de zwangerschap. Onder de vrouwen die voor de geboorte van hun eerste kind 's nachts hebben gewerkt, werd 7.8% van de kinderen te vroeg geboren. Onder de vrouwen die niet 's nachts hebben gewerkt was dit 7,2%.

De eerste resultaten laten zien dat er geen duidelijk verhoogd risico is op vroeggeboorte bij vrouwen die in het jaar van, of het jaar voorafgaand aan hun eerste zwangerschap nachtwerk deden vergeleken met vrouwen die in die jaren geen nachtwerk deden. Hierbij is rekening gehouden met andere mogelijke risicofactoren voor het hebben van een vroeggeboorte, zoals bijvoorbeeld een tweeling zwangerschappen, ooit een IVF behandeling ondergaan, eerdere miskramen, leeftijd van de moeder en ziektegeschiedenis van de moeder.

## **Validatieonderzoek van het eerste trimester utero-placentair vasculair skeleton**

**Onderzoeker: Eline de Vos, arts-onderzoeker bij de onderzoeksgroep Periconceptie Epidemiologie van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam**

Preventieve maatregelen en behandeling van zwangerschapsvergiftiging zijn het meest effectief wanneer er al in de preconceptionele periode (de periode vanaf ongeveer 14 weken voor het zwanger worden) of in het eerste trimester mee wordt gestart. Helaas zijn er geen gevalideerde methoden om zwangerschapsvergiftiging zo vroeg in de zwangerschap op te sporen. De onderzoeksgroep Periconceptie Epidemiologie waarvan Eline deel uitmaakt heeft met behulp van 3D echografie en geavanceerde beeldbewerkings-technieken een nieuwe methode ontwikkeld om de ontwikkeling van het vaatnetwerk tussen de placenta en baarmoeder in het eerste trimester van de zwangerschap te bestuderen. Deze methode kan van toegevoegde waarde zijn om zwangerschappen met verhoogd risico op zwangerschapsvergiftiging vroeg in de zwangerschap op te sporen. Met behulp van biomarkers (PIGF, sFlt-1, sEng) bepaald in het bloed van de moeder heeft Eline deze beeldvormingstechniek gevalideerd in dit onderzoeksproject.

### **Dit project is in 2023 afgerond.**

Net als bij zwangerschapsvergiftiging en groei beperking worden veel gevallen van spontane vroeggeboorte veroorzaakt door problemen van de placenta (moederkoek). Voor een gezonde werking van de placenta is het belangrijk dat in het begin van de zwangerschap een goed vaatnetwerk tussen de baarmoeder en de placenta wordt gevormd. Om problemen van de placenta al vroeger tijdens de zwangerschap op te kunnen sporen, is het nodig om het vaatnetwerk in het begin van de zwangerschap te kunnen beoordelen. Daarom heeft de onderzoeksgroep Periconceptie Epidemiologie van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Erasmus MC, waar Eline deel van uit maakt, met behulp van 3D echografie en geavanceerde beeldbewerkingstechnieken het nieuwe utero-placentaire vaatskelet (uPVS) ontwikkeld. Met dit uPVS kunnen de onderzoekers het vaatnetwerk tussen de baarmoeder en placenta al tussen 7 en 11 weken zwangerschap in beeld brengen. Met behulp van de Strong Babies Grant heeft de onderzoeksgroep onderzocht hoe het uPVS samenhangt met biomarkers (PIGF, sFlt-1, sEng) in het bloed van de moeder die betrokken zijn bij ontwikkeling van de placenta en vaatstructuren. Deze samenhang wordt bevestigd in hun onderzoek. De onderzoeksresultaten laten zien dat 'hoe meer 'placenta-groei factor' in het bloed van de moeder, hoe groter en uitgebreider het vaatnetwerk dat werd gemeten met het uPVS'. Deze resultaten geven nieuwe inzichten in het ontstaan van vroeggeboorte en andere placenta-problemen. Bovendien ondersteunen deze resultaten dat het uPVS een goede methode is om de vorming van het vaatnetwerk tussen de baarmoeder en placenta te bekijken. In de toekomst willen onderzoekers het uPVS gebruiken om te begrijpen waarom en bij wie de vaatontwikkeling verstoord is om vroeggeboorte al vroeg in de zwangerschap te ontdekken.



## Het effect van COVID 19 op placentafunctie en foetale ontwikkeling bestudeerd met behulp van een ex-vivo placenta perfusiemodel

SARS-CoV-2, het virus dat COVID19 veroorzaakt, kan de moederkoek ook wel placenta genoemd, infecteren. Onder de microscoop kan deze infectie herkend worden door een combinatie van afwijkingen aan de placenta. In de deels retrospectieve en prospectieve studie genaamd ECO-PA zijn placenta's verzameld van vrouwen die wel en geen COVID-19 in de zwangerschap hebben meegemaakt. Het doel van de studie was om inzichtelijk te maken wat het effect van een infectie met SARS-CoV-2 (COVID19) op de functie van de placenta en het ongeboren kind (de foetus) is. De placenta-infectie zorgt voor het kapotgaan van placenta-weefsel waardoor de foetus geen zuurstof of voedingsstoffen meer kan uitwisselen met de moeder. Hierdoor kan de foetus zuurstoftekort krijgen of doodgaan in de baarmoeder. De zogeheten Deltavariant van COVID19 infecteerde de placenta vaker dan ervoor en er gingen dan ook meer ongeboren kinderen aan dood. Vrouwen die hun kindje verloren hebben door kapotte placenta bij COVID19, hebben geen verhoogde kans om opnieuw een doodgeboren kind te krijgen als zij weer zwanger zijn. Het onderzoek heeft tot diverse publicaties geleid:

SARS-CoV-2-infectie van de placenta leidt tot functieverlies, foetale stress en een specifieke, unieke combinatie van pathologische bevindingen.

1. [Husen et al. Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms. Viruses. 2021 Aug 23;13\(8\):1670. doi: 10.3390/v13081670.](#)

Deze bevindingen hebben geleid tot internationale samenwerking. Conclusie: SARS-CoV-2 virus infectie kan voorbij de trofoblast (beschermingszone van de foetus) tot in het stroma komen. Meestal komt het virus niet verder dan de trofoblast.

2. [Schwartz et al. Hofbauer Cells and COVID-19 in Pregnancy. Arch Pathol Lab Med. 2021 Nov 1;145\(11\):1328-1340. doi: 10.5858/arpa.2021-0296-SA.PMID: 34297794](#)

Tijdens de Delta-variant constateerden wij dat er meer foetale sterftes waren tgv een SARS-COV-2 infectie van de placenta. Deze constatering leidde tot de opzet een internationale samenwerking. Conclusie: SARS-COV-2 placentitis veroorzaakt ernstige en wijdverspreide vernietiging van het placentaweefsel. Deze vernietiging veroorzaakt een ernstige verslechtering van de placenta doorbloedingen dat leidt tot foetale of perinatale sterfte. Dit is het directe gevolg van de slechte functie van de placenta en niet door een infectie van de foetus.

3. [Schwartz et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries. Arch Pathol Lab Med. 2022 Feb 10. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. Online ahead of print.PMID: 35142798](#)

Histopathologisch lijkt het beeld van SARS-CoV-2 placentitis op chronische histiocyttaire intervilloositis, een placentaire aandoening met slechte uitkomsten en een hoog herhalingsrisico. Om inzicht te krijgen in het herhalingsrisico van SARS-CoV-2 placentitis is wederom een nieuwe internationale samenwerking opzet. Conclusie: er is geen herhalingsrisico op SARS-CoV-2 placentitis.

4. [Stillbirths due to placental COVID infection associated with chronic histiocytic intervilloositis do not recur in subsequent pregnancies. Cornish EF, van der Meeren LE, van der Hoorn MP, Schoenmakers S, Vivanti AJ, Benachi A, Whitten M, Hignett S, McDonnell T, Williams DJ. Infect. 2024 Feb;88\(2\):215-217. doi: 10.1016/j.jinf.2024.01.001.](#)

COVID19 mRNA-vaccinatie lijkt geen effect te hebben op het immunologische profiel van de placenta en is dus veilig in gebruik tijdens de zwangerschap.

5. [COVID-19 mRNA Vaccines During Pregnancy are Safe based on Postpartum Placental Immune Profiles in Both Maternal and Fetal Compartment, Van der Meeren LE, Broekhuizen M, Van den Bosch TTP, Vadgama D, Mustafa DAM, Reiss IKM, Fraaij PLA, Schoenmakers S. Journal of Patient Safety. : December 23, 2024](#)

Deze studie laat zien dat SARS-CoV-2-placentitis niet alleen histopathologisch lijkt op chronische histiocyttaire intervilloositis, maar ook immunologisch. SARS-CoV-2-infectie van de placenta zorgt voor hevige afweerreacties in de tussenruimte van de placenta (intervilleuze ruimte) waardoor uitwisseling van zuurstof en voedingsstoffen tussen moeder en foetus moeilijker worden. Ondanks dat de beschermende functie van de placenta (het voorkomen van de overdracht van het virus (SARS-CoV-2) naar de foetus) blijft bestaan, zorgt het afweermechanisme voor een afname van de placenta-functie waardoor de foetus in gevaar komt en kan overlijden.

6. [Similar Spatial Expression of Immune-Related Proteins in SARS-CoV-2 Placentitis and Chronic Histiocytic Intervilloositis, Broekhuizen M, Van der Hoorn ML, Vadgama D, Eikmans M, Neecke BJ, Duvekot JJ, Reiss IKM, Fraaij P, Mustafa DAM, Van der Meeren LE, Schoenmakers S. European Journal of Immunology, 2025; 55:e202451386, doi/10.1002/eji.202451386](#)

## **Laparoscopische abdominale cerclage ter preventie van herhaalde extreme vroeggeboorte.**

**Onderzoeker: prof. dr. J.A.F.Huirne, Nicole Burger, Amsterdam UMC**

Cervixinsufficiëntie is het onvermogen van de baarmoederhals om een zwangerschap tot de uitgerekende datum te behouden en leidt tot vroeggeboorte. De behandeling bestaat uit het aanbrengen van een bandje om de baarmoederhals (een cerclage) om deze gesloten te houden. Een cerclage kan vaginaal (via de vagina) worden geplaatst of, als dat niet mogelijk is door eerdere beschadiging van de baarmoedermond (een eerdere mislukte cerclage of andere operatie), dan wordt die abdominaal (via de buik) geplaatst. Een zwangerschap met een abdominale cerclage leidt in circa ca 90% tot een levend geboren kind, maar er is nog weinig over bekend. Om de kennis te vergroten werden de gegevens van 273 vrouwen met een abdominale cerclage geanalyseerd die in Boston en Amsterdam zijn geopereerd. De studie is de grootste studie die tot nu toe is gepubliceerd. De studie toont dat de abdominale cerclage veilig is en zeer gunstige obstetrische uitkomsten toont. Subgroep analyse toont dat de groep patiënten met een eerdere niet-gelukte vaginale cerclage het hoogste risico heeft op foetale sterfte in het tweede trimester op basis van recidief cervix incompetentie. 14 Ook werd een Europese samenwerking opgezet. Via een database worden vrouwen, die in aanmerking komen voor de abdominale cerclage, vervolgd. De samenwerking is opgezet met Vlaanderen (Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universitair Ziekenhuis Leuven) en de intentie is er om deze uit te breiden met Engeland (University London Hospitals) en Boston (Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School). Ten derde is er een aanvulling in het regioprotocol 'Regioprotocol Preventie Spontane Vroeggeboorte, Netwerk Geboortezorg Noordwest Nederland' geschreven: 'In geval van onsuccesvolle behandeling met een vaginale cerclage in een eerdere zwangerschap, gedefinieerd als een extreme premature partus < 28 weken na een primaire of secundaire vaginale cerclage, is het advies een abdominale cerclage voorafgaand aan een volgende zwangerschap (MAVRIC-studie). Vrouwen kunnen hiervoor worden verwezen naar het vroeggeboorte spreekuur in het Amsterdam UMC. Vrouwen die door eerder trauma of chirurgie (zo goed als) geen cervix uteri meer hebben, met of zonder eerdere vroeggeboorte, kunnen preconceptioneel worden verwezen naar Amsterdam UMC voor counseling over het eventueel plaatsen van een laparoscopische cerclage.' Als laatste is er focusgroep onderzoek verricht, getiteld 'Patiënt perspectieven en voorkeuren in patiënten met een cerclage en na extreme vroeggeboorte: een focus groep studie'. Aan deze studie deden patiënten uit het AMC mee en patiënten die door een samenwerking met de patiëntenvereniging ([www.extremevroeggeboorte.nl](http://www.extremevroeggeboorte.nl)) werden geworven.

## **De OptiMUM studie; de behandeling van posttraumatische stress-stoornis (PTTS) en bevalangst bij zwangeren in het OLVG te Amsterdam.**

Een traumatisch ervaren bevalling kan leiden tot een posttraumatische stress-stoornis (PTTS). Dit komt voor bij 1-3% van alle bevallingen. Na een vroeggeboorte kan dit percentage oplopen tot 14%. Daarnaast komen ernstige vormen van angst voor de bevalling voor in circa 7,5% van alle eerste zwangerschappen. Bij deze angststoornissen is er een grotere kans op zwangerschapscomplicaties, het afbreken van de zwangerschap, zorgmijding of verzoeken om een keizersnee. In de OptiMUM studie werd de effectiviteit bestudeerd van psychologische behandeling van de angststoornis tijdens de zwangerschap door de zwangerschapsuitkomsten en de subjectieve tevredenheid in een behandelde groep te vergelijken met die in een onbehandelde groep. De behandeling bestond uit "Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy".

### **Publicaties:**

Baas MA, Stramrood CA, Dijkman LM, de Jongh A, van Pampus MG. The OptiMUM-study: EMDR therapy in pregnant women with posttraumatic stress disorder after previous childbirth and pregnant women with fear of childbirth: design of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Psychotraumatol.* 2017 Feb 24;8(1):1293315. doi: 10.1080/20008198.2017.1293315. eCollection 2017.

A. M.; van Pampus, M. G.; Stramrood, C. A. I. et al. Treatment of Pregnant Women With Fear of Childbirth Using EMDR Therapy: Results of a Multi-Center Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry.* 2022. Vol. 12, 798249, 10.02.2022.

## De rol van de placenta bij “te klein en te vroeg geboren” in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 500 kinderen te vroeg en met een zeer laag geboortegewicht geboren (<1000 gram), veelal in de universitaire ziekenhuizen. De meeste kinderen blijven in leven maar daarvan krijgt ongeveer een kwart ernstige ontwikkelingsproblemen. Het zeer lage geboortegewicht komt meestal door een verstoorde functie van de placenta (moederkoek). Er is onvoldoende kennis om te begrijpen welke aanpassingen in de placenta van deze kinderen verantwoordelijk zijn voor de ontwikkelingsproblemen bij het kind. In deze studie werd placentaweefsel van kinderen met een vroege ernstige groeivertraging onderzocht. De studie is succesvol afgerond met een internationale publicatie in het tijdschrift *Clinical Epigenetics*. In deze publicatie wordt voor het eerst een mogelijkheid beschreven om op basis van een andere genetische programmering een onderscheid te maken tussen de placenta van kinderen met een ernstige groeivertraging en die van gezonde baby's. Het placentaweefsel is onderzocht met behulp van epigenetische (DNA) technieken. De verwachting is dat met deze techniek het effect van behandeling op de groei en ontwikkeling van de placenta beter kan worden gemeten. “Therapie voor de placenta” komt daarmee een stuk dichterbij.

### Publicaties:

Paauw ND, Lely AT, Joles JA, Franx A, Nikkels PG, Morkry M, van Rijn BB. H3K27 acetylation and gene expression analysis reveals differences in placental chromatin activity in fetal growth restriction. *Clin Epigenetics* 2018; Jun 26;10:85. doi: 10.1186/s13148-018-0508-x. eCollection 2018.

## Antenatale keuzehulp voor ouders geconfronteerd met dreigende extreme vroeggeboorte

In Nederland wordt één op de zeven kinderen te vroeg geboren, dat wil zeggen voor de 37ste week van de zwangerschap. Jaarlijks worden in Nederland 700 baby's zelfs al vóór een zwangerschapsduur van 26 weken geboren. Extreme vroeggeboorte (tussen 24-26 weken zwangerschapsduur) is een complicatie met grote kans op overlijden of ernstige chronische schade van de pasgeborene. Wanneer er kans is op een vroeggeboorte levert dat veel stress op voor de aankomende ouders. Zij willen dan ook graag goed geïnformeerd worden over de meest voorkomende complicaties in de zwangerschap en de gevolgen voor de ontwikkeling van de pasgeborene op korte en lange termijn. In deze studie ontwikkelden de onderzoekers een digitale keuzehulp voor aanstaande ouders die te maken krijgen met extreme vroeggeboorte. Een keuzehulp helpt om een behandeling te kiezen en om complexe informatie te begrijpen. De ouders krijgen door het doorlopen van de keuzehulp direct inzicht in de voor- en nadelen van een behandeling. Hierna kunnen arts en ouders samen beslissen welke behandeling het beste bij hun baby past. Onderzoek toont aan dat samen beslissen positieve effecten heeft zoals het meer inzicht krijgen in de diagnose en mogelijke behandelopties, het beter begrijpen van complexe informatie en minder 'keuzestress'. De onderzoekers onderzochten of ouders beter geïnformeerd zijn wanneer ze gebruik maken van de keuzehulp en of er sprake is van toegenomen gedeelde besluitvorming. Het was expliciet niet de bedoeling om de uiteindelijke keuze van de ouders over de (mate) van behandelen te beïnvloeden. De keuzehulp kan teruggevonden worden op: Startpagina [www.keuzehulpvroeggeboorte.nl](http://www.keuzehulpvroeggeboorte.nl) (14-06-2019)

### Publicaties:

Geurtzen R, van Heijst AFJ, Draaisma JMT, Kuijpers LJMK, Woiski M, Scheepers HCJ, van Kaam AH, Oudijk MA, Lafeber HN, Bax CJ, Koper JF, Duin LK, van der Hoeven MA, Kornelisse RF, Duvekot JJ, Andriessen P, van Runnard Heimel PJ, van der Heide-Jalving M, Bekker MN, Mulder-de Tollenaer SM, van Eyck J, Eshuis-Peters E, Graatsma M, Hermens RPMG, Hogeveen M. Development of Nationwide Recommendations to Support Prenatal Counseling in Extreme Prematurity. *Pediatrics*. 2019 Jun;143(6):e20183253. doi: 10.1542/peds.2018-3253. PMID: 31160512 Free article.

## De vasculaire reactie op de trofoblast veranderingen in preeclampsie.

Pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) wordt wereldwijd gezien in 5-10% van alle zwangerschappen. Het is bekend dat deze ziekte ontstaat in de placenta en te maken kan hebben met storingen in de aanleg, ontwikkeling en/of ingroei van de placenta in de baarmoeder. Ook is bekend dat reactieve zuurstofverbindingen (oxidatieve stress) een rol spelen in het ontstaan van pre-eclampsie. Trofoblast cellen vormen in de placenta de scheidingslaag tussen het bloed van de moeder en het bloed van het kind. Bij het ontstaan van pre-eclampsie treden er veranderingen op in de biologische processen van deze cellen, wat een drastisch effect heeft op het hart- en vaat systeem van de moeder. Stoffen die door trofoblastcellen worden uitgescheiden zijn verpakt in vesikels (blaasjes).

De grootte van deze vesikels geeft een indicatie over de inhoud en de functie ervan. Vanuit het Maastricht UMC werd gepubliceerd over laboratoriumonderzoek naar de wijze waarop placenta weefsel onder zuurstofarme omstandigheden vernauwing van bloedvaten veroorzaakt. In dit laboratorium model kon ook het effect van een anti-oxidant die veel in planten voorkomt worden bestudeerd. De bevindingen in deze studie komen overeen met de klinische bevindingen bij het placenta syndroom en openen mogelijkheden van behandeling met speciale dieetaanpassingen. (Vangrieken P et al. Plos One 2018; 13: e0202648)

**Publicaties:**

Vangrieken P, Al-Nasiry S, Janssen GMJ, Weseler AR, Spaanderman ME, Bast A, Schiffers PMH. The direct and sustained consequences of severe placental hypoxia on vascular contractility. PLoS One. 2018 Aug 24;13(8):e0202648. doi: 10.1371/journal.pone.0202648. eCollection 2018.

## **DNA onderzoek bij pre-eclampsie in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam**

Pr-eclampsie (een combinatie van hoge bloeddruk en eiwitverlies in de zwangerschap) is een complex ziektebeeld en een belangrijke oorzaak voor het optreden van complicaties tijdens de zwangerschap. Veel kinderen van moeders met pre-eclampsie worden te vroeg en te klein geboren waardoor er een verhoogd risico is op ziekte of sterfte van de pasgeborene. Op volwassen leeftijd hebben deze kinderen een groter risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. De hypothese was dat een verstoorde ontwikkeling van de bloedvaten van het ongeboren kind tijdens de zwangerschap hierin een belangrijke rol speelt, wat veroorzaakt zou kunnen worden door veranderingen in de programmering van het DNA (materiaal waarin onze erfelijke eigenschappen zijn opgeslagen). Er werd een case-control studie verricht binnen de Rotterdam Predict-studie, een prospectief periconceptiecohort in het Erasmus MC. Weefsel van de placenta (moederkoek), de navelstreng en het navelstrengbloed werd onderzocht op veranderingen in de programmering van het DNA, in zwangerschappen gecompliceerd door pre-eclampsie (n=29), intra-uteriene groeivertraging (n=27), spontane vroeggeboorte (n=20) en ongecompliceerde zwangerschappen (n=36). Deze studie vertoont uitgebreide genoom-brede veranderingen in de programmering van het DNA in navelstrengbloed en placentaweefsel van zwangerschappen die gecompliceerd zijn door vroege pre-eclampsie, in vergelijking met zwangerschappen gecompliceerd door spontane vroeggeboorte. Deze veranderingen werden aangetoond in diverse genen die geassocieerd zijn met de regulatie van hart- en vaatsystemen. In toekomstige studies zouden deze genen meer inzicht kunnen verschaffen in het ontstaan van hart- en vaatziekten in kinderen na preeclampsie, om het risico voor deze kinderen in de toekomst te kunnen reduceren.

**Publicaties:**

Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP, Slieker RC, Wijnands KPJ, Felix JF, Chen J, Stubbs A, van der Spek PJ, van Meurs JB, Steegers-Theunissen RPM. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. Placenta. 2017; 58:122-132

## **Immunologisch onderzoek in het Universitair Medisch Centrum Groningen.**

De placenta (moederkoek) en de baby bevatten voor de moeder lichaamsvreemde cellen omdat die eigenschappen van de vader bevatten. Tijdens de zwangerschap worden deze cellen door het afweersysteem van de moeder geaccepteerd. De natuurlijke afweer wordt als het ware onderdrukt. Als deze acceptatie niet optimaal verloopt kunnen complicaties ontstaan zoals groeivertraging, vroeggeboorte en het placentasyndroom (o.a. 'zwangerschapsvergiftiging'). De afweerreactie van de moeder blijkt vanaf het begin van de zwangerschap anders te verlopen bij een jongen in de baarmoeder dan bij een meisje. Deze verschillen werden gevonden in een door Strong Babies gefinancierde studie van het Universitair Medisch centrum in Groningen. Het is al langer bekend dat genoemde complicaties vaker voorkomen bij jongens in de baarmoeder dan bij meisjes. In deze studie werd vastgesteld dat antigenen (eiwitten die een afweerreactie kunnen opwekken) op mannelijke foetale cellen worden aangestuurd door het Y-chromosoom. Deze antigenen zorgen voor een andere afweerreactie en daarmee is een deel van de oorzaak ontrafeld. Deze bevindingen zijn inmiddels gepresenteerd op een congres in Cairns, Australië, en in Washington, USA. Een publicatie hierover is verschenen in 2018. Deze basale studie leert dat verandering van de afweerreactie een rol kunnen spelen bij het ontstaan van het placentasyndroom.

**Publicaties:**

Kieffer TEC, Laskewitz A, Faas MM, Scherjon SA, Erwich JJHM, Gordijn SJ, Prins JR. Lower FOXP3 mRNA Expression in First-Trimester Decidual Tissue from Uncomplicated Term Pregnancies with a Male Fetus. J Immunol Res. 2018 May 29;2018:1950879. doi: 10.1155/2018/1950879. eCollection 2018.

## **Een vergelijkend onderzoek naar de functie van celmembranen deeltjes van de placenta bij normale zwangerschappen en zwangerschappen met pre-eclampsie in het UMC Groningen, in samenwerking met University Hospital Jena in Duitsland.**

De Placenta (moederkoek) en de zich ontwikkelende baby bestaan voor de helft uit erfelijk materiaal van de vader. Tijdens de zwangerschap worden deze lichaamsvreemde cellen door het afweersysteem van de moeder geaccepteerd. De natuurlijke afweer wordt als het ware onderdrukt waardoor de zwangerschap wordt geaccepteerd. Voor het tot stand komen van deze onderdrukking produceert de placenta diverse factoren waaronder deeltjes van de celmembranen (Extracellulaire Membranen Vesikels, afgekort EMV's). Deze kleine biologisch actieve deeltjes transporteren informatie naar cellen in het bloed van de moeder en vormen daarmee een belangrijke communicatie tussen de placenta en de moeder. In eerder onderzoek bleek dat EMV's een rol spelen bij het ontstaan van pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging). Mogelijk zijn de EMV's bij deze aandoening, in vergelijking tot een normale zwangerschap, minder effectief in het aanpassen van het afweersysteem bij de moeder. In dit project werd onderzocht hoe EMV's, afkomstig van gezonde placenta's en van pre-eclampsie placenta's, hun specifieke invloed hebben op cellen die bij de afweer betrokken zijn. Daarbij spelen diverse soorten witte bloedlichaampjes, zoals granulocyten, lymfocyten en monocyten, een rol. De onderzoekers toonden aan dat de EMV's afkomstig van pre-eclampsie placenta's in vergelijking EMV's van gezonde placenta's wel de monocyten en granulocyten stimuleren maar niet de lymfocyten (T-cellen, memory T-cellen, regulatoire T-cellen en NK cellen). Deze verschillende soorten lymfocyten zijn nu juist zo belangrijk bij het onderdrukken van de normale afweer. De onderzoekers hebben daarmee aangetoond dat de regulering van de natuurlijke afweer bij pre-eclampsie anders verloopt dan bij de normale zwangerschap. De resultaten van dit onderzoek zijn belangrijke bevindingen en kunnen preventie en behandeling van pre-eclampsie dichterbij brengen.

### **Publicaties:**

Göhner C, Plösch T, Faas MM. Immune-modulatory effects of syncytiotrophoblast extracellular vesicles in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2017; 60 supplement 1:S41-S51

## **Effecten en kosten van calciumsuppletie tijdens de zwangerschap: een evidence synthese door Universiteit Maastricht**

Een meta-analyse van gerandomiseerde preventiestudies (Hofmeyr et al. 2014) heeft aangetoond dat calciumsuppletie tijdens de zwangerschap het risico op pre-eclampsie met 55% verlaagt. Desondanks behoort deze relatief goedkope en veilige preventieve interventie niet tot de standaard prenatale zorg. De impact van een interventie in de klinische praktijk is, naast het preventieve effect, afhankelijk van een aantal factoren o.a.: grootte van doelpopulatie, omvang huidige gebruikers, verwachte uptake, kosten interventie en kosten complicatie. In een analytisch model hebben de onderzoekers deze factoren meegenomen, om een realistische schatting te maken wat de gezondheidseffecten en financiële impact zouden kunnen zijn wanneer men calciumsuppletie gaat adviseren aan alle Nederlandse zwangeren of aan subgroepen. Het model laat zien dat het aantal gevallen van pre-eclampsie met 27% zou kunnen afnemen (1347/jaar) wanneer men calciumsuppletie zou adviseren aan alle zwangeren. Deze reductie zou tevens een netto kostenbesparing kunnen opleveren van ongeveer €7.500.000,- euro per jaar.

### **Publicaties:**

Meertens LJE, Scheepers HCJ, Willemse JPMM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis. *Matern Child Nutr*. 2018 Jan;14(1)

Willemse JPMM, Meertens LJE, Scheepers HCJ, Achten NMJ, Eussen SJ, van Dongen MC, Smits LJM. Calcium intake from diet and supplement use during early pregnancy: the Expect study I. *Eur J Nutr*. 2020 Feb;59(1):167-174. doi: 10.1007/s00394-019-01896-8. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30661104 Free PMC article.

## **Vroege en late pre-eclampsie en de epigenetische programmering van 25 genen in het Erasmus MC Rotterdam.**

Pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) is een van de ernstigste zwangerschapscomplicaties, die ontstaat door stoornissen in de placenta (moederkoek), waar jaarlijks nog steeds moeders en kinderen door overlijden. Het is een complex ziektebeeld dat zich kenmerkt door een hoge bloeddruk en eiwitverlies in de urine. Ofschoon vele genen en eiwitten geassocieerd worden met pre-eclampsie, is er tot op heden nog geen goede marker gevonden, die de ontstaanswijze en het verloop van deze zwangerschapscomplicatie kan verklaren of voorspellen. Mede door een bijdrage van Strong Babies kon de programmering van genen (epigenetica) bestudeerd worden in de placenta en navelstrengweefsel (bloed, endotheelcellen) met als doel om nieuwe markers te identificeren voor pre-eclampsie. Hiervoor werden 25 genen geselecteerd, en wel in het bijzonder genen die te maken hebben met het eiwit AMBP (alpha-1-microglobulin), wat een rol speelt bij pre-eclampsie. De resultaten van het onderzoek laten een verschil zien in de programmering van 17 locaties in deze 25 genen tussen patiënten met een vroeg optredende pre-eclampsie en controles in het eerste trimester van de zwangerschap. De genen die hierbij het meest vertegenwoordigd waren zijn IGF2 (insulin-like growth factor 2) en cadherine 13. Er werden geen verschillen aangetoond tussen de laat optredende pre-eclampsie en controles hetgeen mogelijk te maken heeft met een verschil in ontstaanswijze tussen vroege en late pre-eclampsie. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen wat de lange termijneffecten zijn van deze epigenetische veranderingen voor de gezondheid van moeder en kind.

### **Publicaties:**

van den Berg CB, Chaves I, Herzog EM, Willemsen SP, van der Horst GTJ, Steegers-Theunissen RPM. Early- and late-onset preeclampsia and the DNA methylation of circadian clock and clock-controlled genes in placental and newborn tissues. *Chronobiol Int.* 2017; 34:921-932.

## **HLA en HPA-1a antistoffen als Oorzaak van Placenta-insufficiëntie (HOP-studie)**

Als een baby slecht groeit in de baarmoeder, wordt dit meestal veroorzaakt door een niet goed werkende placenta. De baby moet vaak eerder geboren worden en bij ernstige ziekte kan de baby al in de baarmoeder of kort na de geboorte overlijden. Waarom de placenta minder goed werkt is vaak niet duidelijk. Eerder is aangetoond dat 'slecht groeien' vaker voorkomt in zwangerschappen met foetale/neonatale alloïmmuun trombocytopenie (FNAIT). Bij dit ziektebeeld worden de bloedplaatjes van de baby door antistoffen van de moeder aangevallen. De antistoffen heten Humane Plaatjes Antigenen 1a (HPA-1a). Deze antistoffen, en mogelijk ook soortgelijke antistoffen die anti-HLA heten, kunnen ook de bekleedende cellen van de placenta en bloedvaten aanvallen. Dit kan leiden tot beschadiging van bloedvaten in de placenta. Zwangere vrouwen met een slecht groeiende baby, en vrouwen met HPA-1a of HLA antistoffen zijn gevraagd aan het onderzoek mee te werken. Zowel in het bloed van de moeders als in het bloed van de kinderen (navelstrengbloed) zijn merkstoffen van bloedvatschade en van de werking van de placenta gemeten. Daarvoor werd na de geboorte van de baby de navelstreng is afgeklemd en wat bloed gehaald uit het stukje navelstreng dat nog aan de placenta vast zat.

### **Publicaties:**

de Vos TW, Winkelhorst D, Baelde HJ, Dijkstra KL, van Bergen RDM, van der Meeren LE, Nikkels PGJ, Porcelijn L, van der Schoot CE, Vidarsson G, Eikmans M, Kapur R, van der Keur C, Trouw LA, Oepkes D, Lopriore E, van der Hoorn MP, Bos M, de Haas M. Placental Complement Activation in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: An Observational Study. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 23;22(13):6763. doi: 10.3390/ijms22136763.

**Vroege Identificatie van vrouwen die een Placentair Syndroom ontwikkelen; VIPS-studie**  
**Onderzoekers: Dr. R de Heus, Prof. Dr. A. Franx e.a. Divisie Vrouw en Baby, UMC Utrecht**

Een normale ontwikkeling van de placenta (moederkoek) is cruciaal voor een goede uitkomst van de zwangerschap. Een abnormale aanleg van de placenta vroeg in de zwangerschap leidt vaak tot pre eclampsie (zwangerschapsvergiftiging), groeivertraging of spontane vroeggeboorte later in de zwangerschap (placentair syndroom). Als deze abnormale aanleg vroeg in de zwangerschap kan worden vastgesteld dan kan de begeleiding van de zwangere daarop worden aangepast en kan er voor deze groep zwangeren gezocht worden naar een medicamenteuze behandeling om deze abnormale aanleg te beïnvloeden. In een eerdere kleine (pilot) studie vonden de onderzoekers dat met een speciale Doppler echo bij 12 weken zwangerschapsduur in combinatie met het meten van een aantal factoren (serum markers) in het bloed deze slechte aanleg kan worden aangetoond waardoor het ontwikkelen van een placentair syndroom later in de zwangerschap kan worden voorspeld. Het was noodzakelijk om in een grotere onafhankelijke studie de resultaten van deze pilot studie te bevestigen en een prognostisch model voor de dagelijkse praktijk te ontwikkelen. Het project is een samenwerking tussen het Geboortecentrum van het UMC Utrecht met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

