

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN HYPERTENSIEVE AANDOENINGEN IN DE ZWANGERSCHAP

© 2011 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

Tel. 030-2823 812

E-mail: kwaliteit@nvog.nl

Website: <http://www.nvog.nl>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep

Prof. dr. B.W. Mol, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter)

Dr. F.A.B.A. Schuerman, kinderarts, Flevoziekenhuis, Almere

Dr. R.A. van Lingen, kinderarts, Isala-Klinieken, Zwolle

Dr. A.H.L.C. van Kaam, kinderarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. P.H. Dijk, kinderarts, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Mw. dr. L.M. Kortbeek, medisch microbioloog, RIVM, Bilthoven

Dr. B.J.H. van den Born, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. G.D. Mantel, gynaecoloog, Isala-Klinieken, Zwolle

Dr. J.J.H.M. Erwich, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. H. Wolf, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Mw. drs. M. Wiegerinck, arts-onderzoeker en richtlijnondersteuner, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht

Met dank aan: dr. ir. A. Ravelli, Epidemioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voor het uitvoeren van de data analyse uit de Perinatale Registratie Nederland.

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire klinische richtlijn ‘Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap’. Deze richtlijn is tot stand gekomen door middel van de methodiek van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO). In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Aanbevelingen voor gebruik van antihypertensiva

Er is onvoldoende bewijs om bloeddrukverlagende behandeling te adviseren bij matige hypertensie in de zwangerschap (DBD 90 -109 mmHg of SBD 140 -159 mmHg).

Bij ernstige hypertensie (DBD \geq 110 mmHg of SBD \geq 160 mmHg) wordt geadviseerd behandeling in te stellen.

Middelen die de voorkeur verdienen voor de behandeling van hypertensie in de zwangerschap zijn methyldopa, labetalol en nifedipine.

De werkgroep raadt aan om dosering en combinatiegebruik van deze middelen vast te leggen in een lokaal protocol (zie tabel 3.1 in bijlage 1).

ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers (ARB's) en directe renineremmers behoren in de zwangerschap niet gebruikt te worden. Aanbevolen wordt de behandeling preconceptioneel aan te passen.

Bij chronische hypertensie wordt aanbevolen het zoutbeperkt dieet in de zwangerschap te continueren. Adviezen over bedrust, actief bewegen en werk zijn voor vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypertensieve aandoening niet anders dan de reguliere adviezen voor zwangere vrouwen.

Aanbevelingen voor gebruik van corticosteroiden

Wanneer de geboorte voor 34 weken op korte termijn (binnen 2-10 dagen) verwacht wordt, dient antenataal een kuur corticosteroiden gegeven te worden om de kans op perinatale complicaties (zoals neonatale sterfte, RDS en intraventriculaire bloedingen) te verminderen.

Het dilemma van herhaalde kuren corticosteroiden zou voorkomen kunnen worden door het zorgvuldig plannen van de 1e kuur. Men dient terughoudend te zijn met het toedienen van corticosteroiden wanneer geboorte binnen 2-10 dagen onwaarschijnlijk is.

Omdat een gevalideerd model om de partus te voorspellen op dit moment ontbreekt, dient de clinicus deze inschatting op eigen kennis en ervaring te maken, waarbij een afwijkende doppler bevinding, het aanwezig zijn van ernstige pre-eclampsie of HELLP-syndroom indicatief zijn voor een snelle bevalling.

Een antenatale kuur van twee giften corticosteroiden kan eenmalig herhaald worden als er zich voor de 33ste zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30^e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de 2 kuren in ieder geval 14 dagen is.

Behandeling met routinematig herhaalde giften corticosteroiden ter bevordering van de foetale longrijping wordt afgeraden.

Aanbevelingen voor gebruik van magnesiumsulfaat

Bij behandeling van eclampsie is magnesiumsulfaat het middel van eerste keus.

Vrouwen met een ernstige PE behoren behandeld te worden met magnesiumsulfaat om de kans op een eclamptisch insult te verminderen.

Bij matige PE kan behandeling met magnesiumsulfaat overwogen worden.

Moeders die behandeld worden met magnesiumsulfaat dienen gezien de bijwerkingen geprotocolleerd gecontroleerd te worden.

Aanbevelingen voor counselen neonatale prognose

De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte toekomstige ouders eenduidig en zorgvuldig geïnformeerd behoren te worden over de prognose van het kind en dat deze counseling wordt toegespitst op de betreffende ouders.

De werkgroep heeft het volgende advies betreffende counseling:

- Bij een zwangerschapsduur < 32 weken en/of geschat gewicht < 1200 g wordt de counseling verricht door de kinderarts-neonatoloog bij voorkeur gezamenlijk met gynaecoloog-perinatoloog.
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts of gynaecoloog.
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij door bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

De werkgroep is van mening dat de counseling behoort te worden verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is. Beide ouders behoren hierbij betrokken te worden en er behoort voldoende tijd uitgetrokken te worden om de informatie begrijpelijk te maken. In acute situaties kan informatieverstrekking beperkt worden tot hoofdpunten.

De werkgroep is van mening dat het van belang is om in de regio afspraken te maken over informatievoorziening aan ouders door de verschillende zorgverleners in geval van een dreigende vroeggeboorte.

INHOUD

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN	4
HOOFDSTUK 1 Algemene inleiding.....	9
Aanleiding voor het maken van de richtlijn.....	9
Probleemomschrijving en afbakening.....	9
Definitie en doelstelling van de richtlijn.....	10
Samenstelling werkgroep.....	10
Richtlijngebruikers.....	11
Werkwijze werkgroep.....	11
Patiëntenparticipatie.....	11
Methode richtlijnontwikkeling.....	12
Implementatie	14
Juridische betekenis van richtlijnen	14
Herziening.....	15
HOOFDSTUK 2 Achtergrond en definities	16
HOOFDSTUK 3 Antihypertensiva	19
3.2 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap voor moeder?	
22	
3.4 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap op het kind?	23
3.5 Bij welke bloeddruk (systolisch–diastolisch) wordt behandeling geadviseerd?.....	24
3.6 Welke bloeddrukwaarde kan het beste worden nagestreefd bij instellen van behandeling?	25
3.7 Welke medicamenten verdienen de voorkeur bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?	26
3.8 Hebben leefstijladviezen een effect bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?	27
HOOFDSTUK 4 Antenatale corticosteroiden bij hypertensieve aandoeningen.....	35
HOOFDSTUK 5 Magnesiumsulfaat bij hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap	48
5.2 Wat zijn de bijwerkingen van gebruik van magnesiumsulfaat voor de moeder?	49
5.3 Wat is de effectiviteit van magnesiumsulfaat voor het kind?	50
5.4 Wat zijn de bijwerkingen van magnesiumsulfaat voor het kind?	50
HOOFDSTUK 6 Counselen van de neonatale prognose.....	57
6.1 Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn/groei?	57
6.2 Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden?.....	57

6.3	Door wie dient de informatie verstrekt te worden?.....	57
Bijlage 1	Figuren en tabellen uit de hoofdstukken.....	67
Bijlage 2	Verslag patiëntenfocusgroep ‘Hypertensieve aandoeningen’	70
Bijlage 3	Verslag patiëntenfocusgroep ‘Dreigende vroeggeboorte’	75
Bijlage 4	Evidencetabellen.....	79
Bijlage 5	Formulieren belangenverklaring	102

HOOFDSTUK 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en HELLP-syndroom) zijn de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte in Nederland en gaan bovendien gepaard met een verhoogde kans op perinatale mortaliteit en morbiditeit (Schutte 2008).

Multidisciplinaire zorgverlening

In de tweede lijn wordt de zorg voor moeder en kind van de gynaecoloog en de kinderarts aangevuld door onder anderen de arts-medisch microbioloog en de internist. De zorg voor moeder en kind is bij zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie veelal gedetailleerd uitgewerkt in monodisciplinaire richtlijnen gemaakt door de afzonderlijke beroepsgroepen. Een voorbeeld van een dergelijk document is de NVOG-richtlijn hypertensieve ziekten. Ook de neonatologie kent binnen de NVK monodisciplinaire richtlijnen, bijvoorbeeld over actieve levensbeëindiging bij pasgeborenen, reanimatie, hyperbilirubinemie, therapie bij neonatale convulsies en beslissingen rond het levenseinde in de neonatologie. Noch de artsen-microbiologen, noch de internisten hebben specifieke richtlijnen op het gebied van zwangerschap. Bij monodisciplinaire richtlijnen vindt vaak pas laat in het ontwikkelproces (of in het geheel niet) wederzijdse toetsing plaats van de inhoud van de richtlijn. De afgelopen jaren blijkt dat dergelijke toetsing in een laat stadium niet optimaal is. Vaak is een richtlijn al gevormd door keuzes die vroegtijdig in het proces van richtlijnontwikkeling gemaakt zijn en blijkt het moeilijk om in een laat stadium in dat proces in te breken. Implicaties voor de samenwerking kunnen door deze aanpak niet goed verwerkt worden in de richtlijn. Dit terwijl de zorg rond veel onderwerpen inherent multidisciplinair is, zoals het behandelen van een ernstig verhoogde bloeddruk of het beëindigen van de zwangerschap bij een zwangere met HELLP-syndroom. Om het zorgproces van zwangere vrouwen met een door hypertensie gecompliceerde zwangerschap te optimaliseren is een multidisciplinaire aanpak, met als doel een uniform beleid van belang.

Probleemomschrijving en afbakening

Omdat hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap veelvoorkomende en omvangrijke complicaties zijn in de obstetrie, achtte de NVOG het noodzakelijk hierover multidisciplinaire afspraken te maken voor de dagelijkse praktijkvoering. Juist vanwege de uitgebreidheid van de problematiek werd besloten de richtlijn af te bakenen tot de belangrijkste knelpunten op dit gebied, en de mogelijkheid te bieden om deze later als bouwstenen te integreren in nog te ontwikkelen richtlijnen door de eigen vereniging(en). Het nu volgende document bevat derhalve de systematische uitwerking en bediscussie van de belangrijkste

multidisciplinaire knelpunten rondom het onderwerp hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Delen van deze richtlijn komen overeen met de gelijktijdig ontwikkelde richtlijn Dreigende vroeggeboorte (www.nvog.nl). Er is voor gekozen deze opverlap te laten bestaan om de zelfstandige leesbaarheid van de documenten te bevorderen.

Definitie en doelstelling van de richtlijn

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen zijn gericht op het expliciteren van optimaal medisch handelen en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overwegingen van de werkgroep.

Aan richtlijnen worden steeds meer eisen gesteld; ze moeten wetenschappelijk onderbouwd, transparant en bruikbaar in de praktijk zijn. Er is bij voorkeur inbreng door patiënten (patiëntenperspectief). Daarnaast is het belangrijk dat de beroepsgroepen die in de praktijk met de richtlijn werken, betrokken zijn bij de ontwikkeling en de richtlijn ook breed dragen (autoriseren).

Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de zorg van zwangere vrouwen met een hypertensieve aandoening. De richtlijn bespreekt niet de indicaties voor het beëindigen van de zwangerschap op maternale indicatie, maar beperkt zich bij de behandeling tot de medicamenteuze behandeling.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). Omdat dezelfde werkgroep ook betrokken was bij het ontwikkelen van de multidisciplinaire aanbevelingen rondom het onderwerp 'spontane dreigende vroeggeboorte', is in deze werkgroep ook de medische microbiologie vertegenwoordigd.

De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

Belangenverstrengeling

Geen van de werkgroepleden hebben belangen aan te geven. De originele belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVOG. De inhoud van de conclusies en aanbevelingen uit deze (concept)richtlijn werd onafhankelijk opgesteld van en niet beoordeeld door de financier van deze richtlijn, de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van de richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep. Tot de beroepsgroepen die geen zitting hadden in de werkgroep, maar wel beoogd gebruikers zijn van deze richtlijn behoren o.a. klinisch verloskundigen.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De richtlijnondersteuner en werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Zij gingen hierbij uit van de NICE guideline. Vervolgens schreven de richtlijnondersteuner en werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De conceptteksten werden aan de betrokken verenigingen aangeboden voor commentaar. De uiteindelijke aangepaste teksten vormen samen de hier voorliggende richtlijn.

Patiëntenparticipatie

Voor de ontwikkeling van een kwalitatief goede richtlijn is de input van patiënten nodig. Een behandeling moet immers voldoen aan de wensen en eisen van patiënten en zorgverleners. Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven of om er mee geconfronteerd te worden. Op deze manier kan bij het ontwikkelen van een richtlijn beter rekening gehouden worden met de betekenis van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten. Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten met de behandeling biedt tevens de gelegenheid om de knelpunten in kaart te brengen. Wat zou er volgens patiënten beter kunnen? Een patiënt doorloopt het hele zorgtraject, een behandelaar ziet vaak slechts het stukje behandeling waarin hij of zij zich heeft gespecialiseerd. Het is dus heel zinvol om voor verbetering van de kwaliteit van de behandeling ook knelpunten vanuit patiëntenperspectief in kaart te brengen. Bij deze richtlijn is er in de beginfase van de richtlijnontwikkeling een knelpuntenanalyse door middel van een groepsinterview met twee verschillende patiëntengroepen (focusgroepen) gedaan. In de eerste focusgroep waren vrouwen vertegenwoordigd met een hypertensieve aandoening zonder vroeggeboorte. In de tweede focusgroep waren vrouwen aanwezig met een hypertensieve aandoening en bovendien een vroeggeboorte. Een verslag van de focusgroepbijeenkomsten is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Niet alle genoemde knelpunten waren direct van toepassing op deze richtlijn, derhalve wordt verwezen naar de focusgroepverslagen voor het

totale overzicht (zie bijlagen 1 en 2). De hier voorliggende conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan deelnemers van de focusgroepgesprekken.

Methode richtlijnontwikkeling

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het ‘Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation’ (AGREE)-instrument (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Richtlijn van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, UK)

Gedurende de periode van richtlijnontwikkeling verscheen de NICE-richtlijn. De methodologische kwaliteit van deze richtlijn werd door de werkgroep als ‘zeer goed’ gekwalificeerd. De werkgroep heeft met toestemming gebruikgemaakt van deze richtlijn om hun eigen onderzoek en suggesties voor de tekst aan te spiegelen. Voor de vragen die zowel in de NICE-richtlijn als in deze richtlijn behandeld worden, zijn de evidencetabellen van de NICE-richtlijn met toestemming (nog achteraan) overgenomen.

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen (<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>) en naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch. Indien deze van goede kwaliteit werden geacht (AGREE-methode voor richtlijnen) werd besloten een nieuwe zoekopdracht uit te voeren vanaf de in de studie genoemde einddatum van de zoekopdracht. Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases PubMed of Medline en Embase (1966-2010). Tevens werd er aanvullend handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken.

Beoordeling van de kwaliteit van studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijskrachtniveau. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1. De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de

verschillende teksten terug onder het kopje ‘Samenvatting literatuur’ alsmede in de evidencetabellen (zie bijlage 3). Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief het niveau van bewijskracht (zie tabel 2).

Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijskrachtniveau	Interventieonderzoek	Onderzoek naar diagnostische accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	systematische review/meta-analyse van ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	onderzoek t.o.v. een referentietest (‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	niet-vergelijkend onderzoek		
D	mening van deskundigen		

Tabel 2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (<i>Het is aangetoond dat...</i>)
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (<i>Het is aannemelijk dat...</i>)
3	1 onderzoek van niveau B of C (<i>Er zijn aanwijzingen dat...</i>)
4	mening van deskundigen (<i>De werkgroep is van mening dat...</i>)

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje ‘overwegingen’. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De ‘aanbevelingen’ geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Aangezien de gemaakte aanbevelingen niet in een op zichzelf staande richtlijn zullen worden aangeboden, maar geïntegreerd in de nog te ontwikkelen richtlijn over hypertensieve aandoeningen, zal implementatie van deze aanbevelingen afhangen van de implementatie van de nog te maken richtlijnen. Wel zal een samenvatting van het in dit project gemaakte document worden gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* of het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bovendien zal het document te downloaden zijn via de website van de Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl).

De bestaande NVOG kwaliteitsindicatoren op het gebied van zorg tijdens de zwangerschap blijven van kracht en zijn niet verder aangevuld (zie website www.nvog.nl).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Herziening

Uiterlijk in 2014 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante nieuwe ontwikkelingen.

Literatuur

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2010,

Schutte JM, Schuitemaker NW, Steegers EA, van Roosmalen J. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. BJOG 2008 May;115(6):732-6.

HOOFDSTUK 2 Achtergrond en definities

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

Zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en pre-eclampsie treden op in 10% van de zwangerschappen (20,000 zwangeren per jaar) en kunnen gepaard gaan met ernstige complicaties zoals eclampsie, abruptio placentae, vroeggeboorte, HELLP-syndroom en uiteindelijk zelfs maternale of neonatale sterfte. Deze groep aandoeningen is de belangrijkste oorzaak van moedersterfte in Nederland, en de moedersterfte in Nederland ten gevolge van hypertensieve ziekten is verhoogd ten opzichte van het buitenland (Schutte 2008).

De behandeling van zwangerschapsgerelateerde hypertensie is essentieel anders dan de behandeling van hypertensie buiten de zwangerschap. In de laatste situatie is de huisarts of internist hoofdbehandelaar. Internisten zijn soms betrokken bij de behandeling van zwangeren met een hypertensieve aandoening. Dit kan aanleiding geven tot onduidelijkheid in de behandeling en suboptimale zorg. Ook tussen de behandeling van zwangerschapsgerelateerde hypertensie in verschillende perinatologische centra bestaat aanzienlijke praktijkvariatie. De keuze van antihypertensieve middelen en de keuze om de zwangerschap al dan niet te beëindigen hebben essentiële gevolgen voor moeder en kind.

Patiëntenpopulatie

In principe gelden de richtlijnen voor alle eenlingzwangerschappen die gecompliceerd werden door een hypertensieve aandoening.

Definities

Hypertensie: Definities uit de Study of Hypertension (ASSH) en een voorstel van de National High Blood Pressure Education Program in de VS worden ook in de NVOG-richtlijn gehanteerd (Brown 2001; NVOG-richtlijn Hypertensieve aandoeningen 2005).

Zwangerschapshypertensie: Systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg (Korotkoff V) na 20 weken zwangerschapsduur, tweemaal gemeten, bij een vrouw die voordien een normale bloeddruk had. De bloeddruk hoort drie maanden na de bevalling weer normaal te zijn ($< 140/90$ mmHg).

Matig: systolische bloeddruk 140-159 mmHg of diastolisch 90-109 mmHg.

Ernstig: systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg.

o

Pre-eclampsie: de combinatie van zwangerschapshypertensie met proteinurie (≥ 300 mg/24 uur).

Matige pre-eclampsie: systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en een diastolische bloeddruk < 110 mmHg in afwezigheid van klinische verschijnselen

Ernstige pre-eclampsie: systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg, of indien pre-eclamptische klachten/verschijnselen (hoofdpijn, bovenbuikspijn, nausea, malaise) bestaan, of indien de proteïnurie > 5 g/24 uur is.

NB. Proteïnurie kan soms (nog) ontbreken ondanks ernstige klinische verschijnselen. In dat geval dient de patiënte toch behandeld te worden als onder ernstige pre-eclampsie vermeld.

Chronische hypertensie: Hypertensie (bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg) gediagnosticeerd voorafgaand aan de zwangerschap of voor 20 weken zwangerschapsduur.

Gesuperponeerde pre-eclampsie: Bij een patiënte met chronische hypertensie ontstaan na 20 weken zwangerschapsduur symptomen die samenhangen met pre-eclampsie zoals boven vermeld.

Vroeggeboorte:

geboorte voor 37 weken amenorroeduur

- Late prematuriteit = 34 tot 36 weken
- Matige prematuriteit = 32 tot 34 weken
- Vroege prematuriteit = 28 tot 32 weken
- Extreme prematuriteit = 24 tot 28 weken
- (Termijnbepaling volgens regels werkgroep ultrageluid NVOG)

Afkortingen

AD	amenorroeduur
BI	betrouwbaarheidsinterval
BD	bloeddruk
BPD	bronchopulmonale dysplasie
CCS	corticosteroïden
DBD	diastolische bloeddruk
HELLP-syndroom	<i>hemolysis elevated liverenzymes low platelets</i>
HT	hypertensie
IVH	intraventriculaire hemorragie
NEC	necrotiserende enterocolitis
NNT	<i>number needed to treat</i>

PE	pre-eclampsie
PDA	patente ductus arteriosus
PROM	<i>prelabour rupture of membranes</i>
PPROM	<i>preterm prelabour rupture of membranes</i>
PTL	<i>preterm labour</i>
RCT	gerandomiseerde gecontroleerde trial
RDS	<i>respiratory distress syndrome</i>
RR	relatief risico
SBD	systolische bloeddruk
SC	sectio caesarea
SPL	<i>spontaneous preterm labour</i>

Literatuur

Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology 2000 May;40(2):139-55.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Richtlijnen NVOG 2005 Available from: URL: http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina = /richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62 = 75&fSelectedSub = 62&fSelectedParent = 75

Schutte JM, Schuitemaker NW, van RJ, Steegers EA. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. BJOG 2008 May;115(6):732-6.

HOOFDSTUK 3 Antihypertensiva

Behandeling van hypertensie in de zwangerschap – indicatiestelling en medicatiekeuze

Uitgangsvragen:

Maternale effecten:

- 3.1 Verkleint de behandeling van hypertensie in de zwangerschap de kans op maternale complicaties (mortaliteit, hersenbloeding, pre-eclampsie, eclampsie, HELLP-syndroom, abruptio placentae of sectio caesarea)?
- 3.2 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap voor moeder?

Foetale effecten:

- 3.3 Verkleint de behandeling van hypertensie in de zwangerschap de kans op foetale/neonatale complicaties (mortaliteit, foetale groeivertraging, perinatale sterfte of vroeggeboorte)?
- 3.4 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap op het kind (mortaliteit, langetermijnmorbiditeit, teratogeen effect, groei, conditie bij geboorte)?

Toepassing:

- 3.5 Bij welke bloeddruk (systolisch–diastolisch) wordt behandeling geadviseerd?
- 3.6 Welke bloeddrukwaarde kan het best worden nagestreefd bij instellen van behandeling? Zijn er argumenten om bloeddrukafkappunten voor instellen van behandeling af te laten hangen van de zwangerschapsduur?
- 3.7 Welke medicamenten verdienen de voorkeur bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?
- 3.8 Hebben leefstijladviezen (zoutarm dieet, mediterraan dieet, bedrust, lichaamsbeweging, afvallen) een effect bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?

Inleiding

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap kunnen ernstige maternale en foetale complicaties tot gevolg hebben. Het is van belang de behandeling zo optimaal mogelijk uit te voeren volgens vast omschreven richtlijnen om de kans op complicaties voor moeder en kind zo klein mogelijk te maken en continuïteit van zorg te waarborgen.

Dit hoofdstuk geeft adviezen over de behandeling van hypertensie voorafgaand aan een geplande zwangerschap of tijdens een zwangerschap. Er wordt niet ingegaan op risicoselectie, andere preventieve maatregelen dan behandeling van hypertensie of op de behandeling van pre-eclampsie – eclampsie.

Voor het uitwerken van deze uitgangsvraag werd als leidraad de onlangs verschenen richtlijn ‘Hypertension in Pregnancy’ van de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010)

gebruikt, evenals de richtlijnen van de Royal College of Obstetricians (RCOG 2006), de Society of Obstetricians and Gynecologists (SOCG 2008) en de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG 2005).

In het onderstaande wordt de literatuur samengevat (zie ook hoofdstuk 2 voor definities).

3.1 Kan behandeling van hypertensie in de zwangerschap de kans op maternale complicaties reduceren?

(Uitkomstmaten mortaliteit, hersenbloeding, pre-eclampsie, eclampsie, HELLP-syndroom, abruptio placentae of sectio caesarea)

Een cochrane review onderzocht het effect van medicamenteuze bloeddrukverlaging bij vrouwen met matige hypertensie tijdens de zwangerschap. Deze werd gedefinieerd als een diastolische bloeddruk tussen de 90 en 109 mmHg, of een systolische bloeddruk tussen de 140 en 169 mmHg. In totaal werden er 8 studies in opgenomen die alleen vrouwen met chronische hypertensie includeerden, 9 studies waarbij zowel vrouwen met chronische hypertensie als vrouwen met zwangerschapshypertensie geïnccludeerd werden, 13 studies waarbij chronische hypertensie een exclusie criterium was, en 16 studies waarbij deze gegevens niet beschikbaar waren (Abalos 2007).

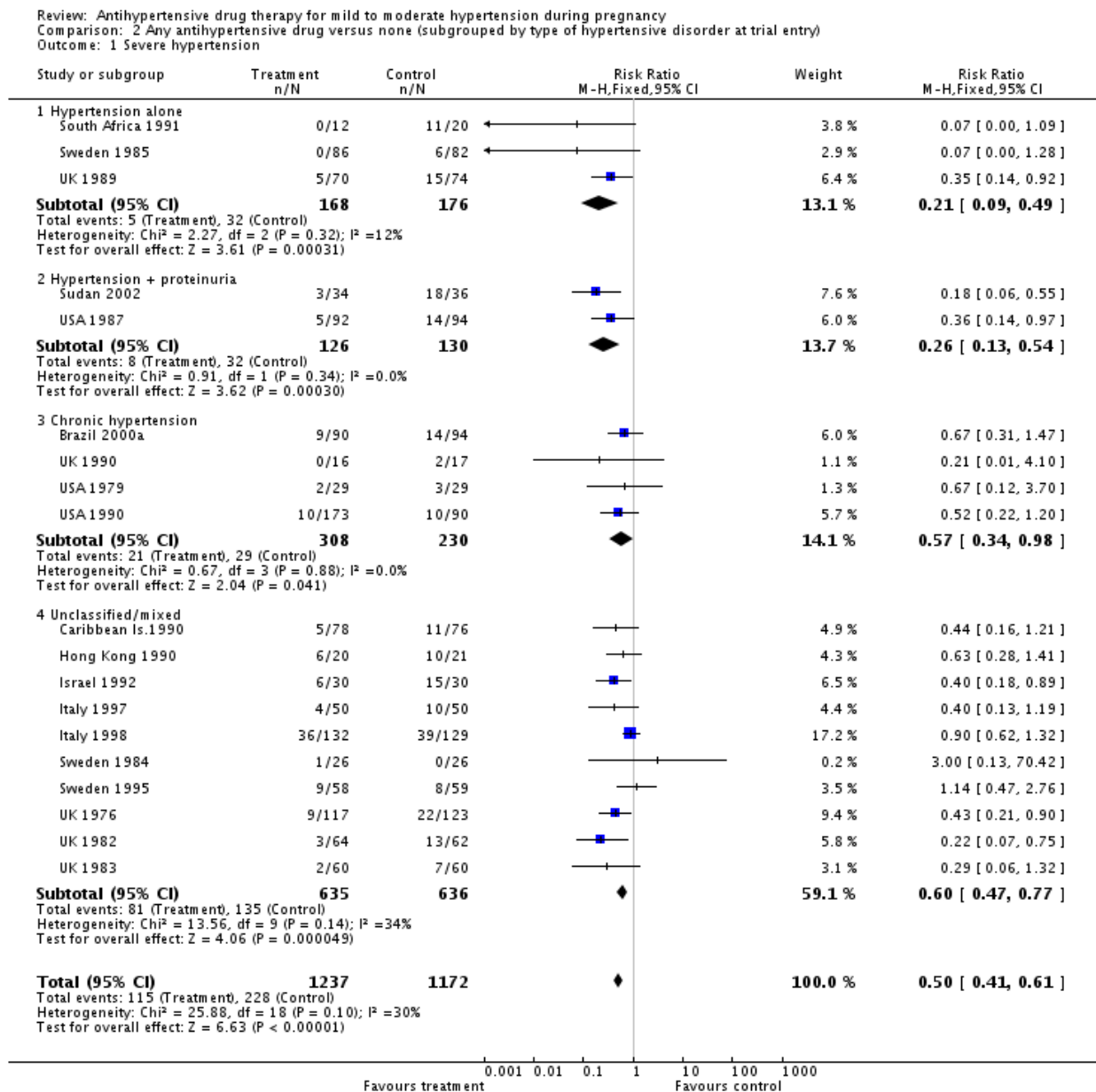
De belangrijkste bevinding was dat over het geheel van deze studies genomen, medicamenteuze bloeddrukverlaging de kans op ernstige hypertensie halveerde (van 19% naar 9%, RR 0,50 (95%-BI 0,4-0,6), 19 trials, 2409 vrouwen; NNT 10 (8-13)). Voor de volgende uitkomstmaten werd geen significant effect aangetoond van antihypertensieve medicatie versus placebo: maternale mortaliteit (RR 2,85 (95%-BI 0,30-27,00), 4 studies, n = 376), pre-eclampsie (RR 0,97; (95%-BI 0,8-1,1), 22 studies, n = 2702), eclampsie (RR 0,34 (95%-BI 0,01-8,15), 5 studies, n = 578), HELLP-syndroom (RR 2,02 (95%-BI 0,38-10,78), 1 studie, n = 197), abruptio placentae (RR 1,83 (95%-BI 0,77-4,37), 10 studies, n = 1284), of sectio caesarea (RR 0,94 (95%-BI 0,85-1,05), 19 studies, n = 2475). Het risico op een hersenbloeding wordt wel genoemd als een van de uitkomstmaten, maar verdere gegevens hierover ontbreken wegens de zeldzaamheid van deze complicatie.

Wanneer de verschillende soorten antihypertensiva met elkaar werden vergeleken leken bètablokkers effectiever dan methyldopa voor het verlagen van het risico op ernstige hypertensie (10 studies, 539 vrouwen, RR 0,75 (95%-BI 0,6-0,9), NNT 12 (6-275)). Er werd geen verschil gevonden tussen de onderzochte antihypertensiva (bètablokkers versus methyldopa en bètablokkers versus calciumantagonisten) en het risico op proteïnurie of pre-eclampsie.

Er werd een subgroepanalyse verricht naar behandeling bij de verschillende typen hypertensieve aandoeningen (hypertensie, pre-eclampsie, chronische hypertensie en niet geclassificeerde hypertensie)

voor de uitkomstmaten *ernstige hypertensie* en *proteïnurie/pre-eclampsie*. Alleen voor de uitkomstmaat *ernstige hypertensie* werd een significant effect van medicamenteuze bloeddrukverlaging aangetoond. Deze uitkomst was vergelijkbaar bij alle vier de typen hypertensieve aandoeningen (zie fig. 3.1) (Abalos 2007).

Fig. 3.1 Cochranereview van behandeling met antihypertensiva bij matige hypertensie gedurende de zwangerschap. Vergeleken werden antihypertensivum versus geen antihypertensivum, gegroepeerd naar type hypertensie bij begin onderzoek, de uitkomst was ernstige hypertensie (Abalos 2007)



Er zijn geen aanwijzingen dat het behandelen van matige zwangerschapshypertensie of matige chronische hypertensie de zwangerschapsuitkomst kan verbeteren. Over zeldzame uitkomsten zoals maternale hersenbloeding kan geen uitspraak gedaan worden.

Er is algemene consensus dat *ernstige hypertensie* in de zwangerschap behandeld dient te worden om maternale morbiditeit en mortaliteit te verlagen, vanwege het verhoogde risico op cerebrale bloeding dat met het hebben van ernstige hypertensie samenhangt (SOGC 2008, RCOG 2007, Abalos 2007).

Er werden twee studies gevonden die het effect van bloeddrukverlagende behandeling bij matige *pre-eclampsie* onderzochten. Eén RCT (n = 191) vond dat behandeling met labetalol ernstige pre-eclampsie kon voorkomen (RR = 0,36, 95%-BI 0,14-0,97). Voor de overige foetale en maternale uitkomsten werd geen verschil aangetoond (Sibai 1987). Dezelfde uitkomst werd gerapporteerd in een kleine studie (n = 74) naar methyldopa versus opname met bedrust (ernstige pre-eclampsie RR = 0,18; 95%-BI 0,06-0,55) (Elhassan 2002). De beperkte bewijslast suggereert dat medicamenteuze behandeling van matige pre-eclampsie zwangerschapsuitkomsten niet verbetert ten opzichte van het starten van behandeling als ernstige pre-eclampsie is opgetreden. Dit is overeenkomstig met de uitkomst van de subanalyse van de meta-analyse van Abalos et al. Betreffende matige pre-eclampsie zijn de beschikbare gegevens echter te beperkt om een zekere uitspraak te doen over het maternale effect van wel of niet behandelen

3.2 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap voor moeder?

Gevonden studies rapporteren vrijwel uitsluitend over bijwerking van antihypertensieve medicatie op het kind. Over bijwerkingen bij de moeder is weinig beschreven. De bloeddrukverlagende medicijnen die in de systematische reviews werden geïnccludeerd (Abalos 2007, Magee 2007) lijken goed te worden verdragen gedurende de zwangerschap, hoewel ongunstige maternale effecten in veel RCT's niet gerapporteerd zijn. Bij zeer grote bloeddrukdaling bestaat het gevaar van hypotensie. Zie tabel 3.1 voor specifieke bijwerkingen van de verschillende antihypertensieve middelen.

3.3 Kan behandeling van hypertensie in de zwangerschap de kans op foetale/neonatale complicaties reduceren?

(Uitkomstmaten mortaliteit, foetale groeivertraging, perinatale sterfte of vroeggeboorte)

In de eerder genoemde cochrane review (Abalos 2007) naar medicamenteuze bloeddrukverlaging bij matige hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap werd geen significant effect waargenomen op de perinatale sterfte (RR 0,96 (95%-BI 0,60-1,54), 20 studies, n = 2382), vroeggeboorte (RR 1,02 (95%-BI

0,89-1,16), 14 studies, n = 1992), abruptio placentae (RR 1,83 (95%-BI 0,77-4,37), 10 studies, n = 1284) of sectio Caesarea (RR 0,94 (95%-BI 0,85-1,05), 19 studies, n = 2475).

Een subgroepanalyse naar de verschillende typen hypertensieve aandoeningen (hypertensie, hypertensie en proteïnurie, chronische hypertensie en niet geclassificeerde hypertensie) werd verricht voor de uitkomstmaten foetale/neonatale sterfte (inclusief spontane abortus), vroeggeboorte < 37 weken en voor groeivertraging. Ook met deze subgroepanalyse werden geen significante resultaten waargenomen tussen wel of niet toedienen van antihypertensiva (Abalos 2007).

3.4 Wat zijn de bijwerkingen van behandeling van hypertensie in de zwangerschap op het kind?

(Uitkomstmaten: mortaliteit, langetermijn morbiditeit, teratogeen effect, groei, conditie bij geboorte)

Er is discussie over het mogelijke nadelige effect van bloeddrukverlagende therapie op de incidentie van foetale groeivertraging. Twee meta-analyses uit 2002 en 2007 hebben verschillende uitkomsten laten zien. In een meta-analyse van Abalos werd in een subgroepanalyse geen verschil gezien in de incidentie van foetale groeivertraging tussen de behandelde en de controle groep (RR 1,04 (95%-BI 0,84-1,27), 19 studies, n = 2437). Voor de 9 studies die beta-blockers vergeleken met placebo of geen behandeling werd wel een trend gevonden naar een hoger risico op groeivertraging in de interventiegroep (904 vrouwen, RR 1.38; 95% BI 0.99 tot 1.92) (Abalos 2007).

De meta-analyse van von Dadelszen onderzocht primair de relatie tussen een daling in 'mean arterial pressure' (gemiddelde arteriële bloeddruk, afgekort MAP) en foetale groei vertraging en vond overall wel een significant lager geboortegewicht in de groep kinderen van wie de moeder met bloeddrukverlagende medicatie werd behandeld bij matige hypertensie (45 trials, n = 3773; elke 10 mmHg daling in 'mean arterial pressure' was gerelateerd aan een afname in geboortegewicht van 145 g) (von Dadelszen 2002). Deze relatie kon niet worden verklaard door het type hypertensie, type antihypertensivum of duur van de therapie. Bij de interpretatie van deze resultaten moet men zich realiseren dat de range van de bloeddrukverschillen slechts ± 5 mmHg bedroeg in de geïnccludeerde studies. De beide reviews hadden een verschillende selectie van studies aangezien alleen studies gebruikt konden worden die de gewenste eindpunt parameter vermeldden. Bovenstaande kan mogelijk de discrepantie in uitkomst verklaren. Er zijn geen betrouwbare gegevens over de lange termijn uitkomsten. Bij acute bloeddrukdalingen bij de moeder zijn circulatoire effecten op het kind beschreven, waardoor het onwenselijk lijkt om de nagestreefde normalisatie van de bloeddruk te snel plaats te laten vinden.

Specifiek over het effect van bloeddrukverlaging in de zwangerschap op het kind, bij vrouwen met *chronische hypertensie* werd in de literatuur beperkte informatie gevonden. Beperkt bewijs uit een

subgroepanalyse in de review van Abalos et al. toonde geen aanwijzingen dat voor deze groep de bijwerkingen anders zouden zijn. In geen van de vier subgroepen werd een significant effect waargenomen op het ontstaan van dysmaturiteit bij vrouwen die wel versus niet behandeld werden met antihypertensiva (chronische hypertensie (5 studies, n = 628; RR 0,80 (95% BI 0,53-1,23), pre-eclampsie (2 studies, n = 391; RR 1,54 (95%-BI 0,93-2,54)), zwangerschapshypertensie (5 studies, n = 474; RR 1,28 (95%-BI 0,68-2,42)), of gemixt/niet-geclassificeerd (7 studies, n = 944; 0,96 (95%-BI 0,71-1,30)) (Abalos et al. 2007).

3.5 Bij welke bloeddruk (systolisch–diastolisch) wordt behandeling geadviseerd?

Zwangerschapshypertensie

Ernstige hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg)

Er bestaat algemene consensus dat bij ernstige hypertensieve aandoeningen bloeddrukverlagende behandeling geïndiceerd is (Duley 2008). Placebogecontroleerde studies hierover ontbreken, en deze zijn met de huidige kennis ook niet meer nodig. Op basis van pathofysiologie en op basis van klinische ervaring wordt bij een bloeddruk hoger dan 170 mmHg systolisch en/of 110 mmHg diastolisch behandeling ingesteld (Duley 2008). In een aantal internationale richtlijnen heeft men echter recentelijk deze systolische grens verlaagd naar 160 mmHg, waarbij men ook de definitie van ernstige hypertensie heeft aangepast (SOGC 2008, RCOG, NICE 2010). Als reden hiervoor wordt genoemd dat reeds bij een systolische bloeddruk van 160 mmHg een verhoogd risico op maternale intracranieële hemorragie zou zijn aangetoond. In een case series van 28 vrouwen met een zwangerschapgerelateerde intracerebrale bloeding bleek de systolische bloeddruk direct voor de bloeding een range te beslaan van 159 tot 198 mmHg (Martin 2005) en ook een rapport in de UK over maternale sterfte zou aanwijzingen bevatten dat een hersenbloeding al vanaf een systolische bloeddruk van 160 mmHg kan optreden (RCOG 2004). De Australisch-Nieuw-Zeelandse richtlijn deelt deze mening niet en acht de bewijsvoering onvoldoende om de systolische grens voor behandeling te verlagen van 170 naar 160 mmHg (SOMANZ 2008).

Matige zwangerschapshypertensie (SBD 140-159 mmHg of DBD 90-109 mmHg)

Zoals eerder genoemd, zou medicamenteuze bloeddrukverlaging bij deze groep vrouwen ernstige hypertensie kunnen voorkomen, maar er werd geen reductie waargenomen van pre-eclampsie of andere zwangerschapsuitkomsten. Over eventuele voor- of nadelige effecten op het kind is weinig bekend (Abalos 2007). Het is voornamelijk dan ook onduidelijk of voordelen van bloeddrukverlagende medicamenteuze behandeling van vrouwen met een matige hypertensieve aandoening in de zwangerschap opwegen tegen eventuele nadelige effecten.

3.6 Welke bloeddrukwaarde kan het beste worden nagestreefd bij instellen van behandeling?

Over de optimale streefwaarden van de bloeddruk bij behandeling bestaat onduidelijkheid. Momenteel wordt een grootschalige internationale multicenter-RCT uitgevoerd waarin men strikte versus minder strikte bloeddrukregulatie onderzoekt bij niet ernstige chronische hypertensie in de zwangerschap en zwangerschapshypertensie (de CHIPS-studie, ook in Nederland). Totdat de resultaten hiervan bekend zijn, blijft internationaal de discussie hierover gaande (Magee et al. 2007; protocol) en wordt geadviseerd de adviezen uit de NVOG-richtlijn op te volgen.

De NVOG-richtlijn maakt onderscheid tussen vroege hypertensie (chronische hypertensie) waarbij behandeling geïndiceerd is omdat dit ook buiten de zwangerschap het geval is, en latere matige zwangerschapshypertensie, waarbij behandeling waarschijnlijk de uitkomst voor de moeder niet verbetert en voor het kind mogelijk verslechtert. Grensgebieden zijn altijd lastig en daarbij kan men herhaalde meting of daggemiddelde laten meewegen, dus incidenteel een diastole van 105 mmHg niet behandelen, maar een bij herhaling vastgestelde diastolische bloeddruk van 105 mmHg of hoger wel om bij de grens matig–ernstig weg te blijven.

Chronische hypertensie

Preconceptioneel en in de zwangerschap wordt in het algemeen geadviseerd de keuze van behandelen te bepalen aan de hand van de hoogte van de bloeddruk en het bestaan van risicofactoren of orgaanschade. Bij vrouwen met een bloeddruk systolisch < 160 mmHg en diastolisch < 100 mmHg en met een leeftijd < 45 jaar die geen orgaanschade hebben, zal op basis hiervan in eerste instantie gekozen worden voor een leefstijladvies en pas bij onvoldoende effect hiervan voor medicatie (NVOG 2005). Bij een hogere bloeddruk, persisteren van de hypertensie ondanks leefstijladviezen of in aanwezigheid van orgaanschade wordt medicamenteuze behandeling geadviseerd.

Zijn er argumenten om bloeddrukafkappunten voor instellen van behandeling af te laten hangen van de zwangerschapsduur?

Bij een normale ongecompliceerde zwangerschap zijn er aanzienlijke wisselingen in de hoogte van de bloeddruk. Tijdens de eerste helft van de zwangerschap daalt de bloeddruk met een minimum rond 20-24 weken, waarna de bloeddruk geleidelijk aan weer toeneemt totdat deze rond de a terme periode weer teruggekeerd is naar de waarde van voor de zwangerschap (Hyttén 1980; Villar 1989). De MAP gemeten in het begin van de zwangerschap blijkt een voorspeller voor het optreden van pre-eclampsie (OR 1,2;

95%-BI 1,1-1,3 per 5 mmHg toename van de MAP > 75 mmHg) bij vrouwen met een hoog risico (Caritis 1998). Op basis van de beschikbare literatuur is niet goed te bepalen is of behandeling van matige hypertensie in de zwangerschap de perinatale uitkomst verbetert en wat eventueel een afkapwaarde voor behandeling is.

3.7 Welke medicamenten verdienen de voorkeur bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?

De keuze van medicatie zal met name bepaald worden door het ontbreken van aanwijzingen voor negatieve effecten op de foetus. Geen van de mogelijke medicamenten is aantoonbaar beter wat betreft minder optreden van maternale en perinatale complicaties. Methyldopa is het enige middel waarvan redelijkerwijs vaststaat dat teratogene effecten ontbreken (Kirsten 1998). In verband hiermee wordt het algemeen als middel van eerste keus beschouwd. De bètablokkers atenolol en labetalol worden in een deel van de studies in verband gebracht met verminderd geboortegewicht (Magee & Duley 2003). Deze samenhang is niet beschreven bij andere bètablokkers, maar het aantal studies hiermee is beperkt. Mogelijk bestaat er een relatie tussen de mate van bloeddrukverlaging en een reductie in geboortegewicht (von Dadelszen 2000). Labetalol is niet geassocieerd met congenitale afwijkingen, maar de beschikbare literatuur is te gering om een zekere uitspraak hierover te kunnen doen.

Literatuur over gebruik in het eerste trimester van nifedipine, de in de graviditeit meest toegepaste calciumblokker, ontbreekt. Bij gebruik later in de graviditeit, ook in hoge dosering voor weeënremming, zijn geen schadelijke effecten op de foetus of in de neonatale of zuigelingenperiode beschreven.

Nicardipine is effectief en veilig gebleken (in 3 studies van in totaal 77 vrouwen) voor de behandeling van ernstige pre-eclampsie indien met andere antihypertensiva de bloeddruk niet voldoende kan worden verlaagd zonder nadelige effecten op de foetus of pasgeborene (Aya 1999, Elatrous 2002, Hanff 2005). Angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) of angiotensine-receptorblokkers (ARB's) worden in de zwangerschap ontraden wegens een beperking van de foetale nierfunctie, hypotensie, mogelijk foetale sterfte en congenitale afwijkingen (NICE 2010). Een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd tussen 1985 en 2000 in de Verenigde Staten bij kinderen die in het eerste trimester van de zwangerschap blootgesteld werden aan ACE-remmers (209 van de bijna 30.000 geïncludeerde kinderen) toonde een verhoogd risico op congenitale afwijkingen zonder genetische oorzaak ten opzichte van vrouwen die geen antihypertensiva gebruikten (RR 2,71; 95%-BI 1,72-4,27; n = 18) (Cooper 2006). Ook twee andere case series (108 en 19 vrouwen; Tabacova 2001 en Piper 1992) vonden een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, terwijl een derde kleine case serie (18 vrouwen) geen ongunstige uitkomsten rapporteerde (Lip 1997). Een systematische review van case reports/series (64 vrouwen) over gebruik van ARB's in de zwangerschap toonde dat de zwangerschap bij vrouwen die geen ARB's gebruikten

gemiddeld 9 weken langer duurde dan bij vrouwen die wel ARB's gebruikten. In totaal had 42% van de vrouwen die ARB's gebruikten ongunstige zwangerschapsuitkomsten, gedefinieerd als congenitale afwijkingen (Velazquez-Armenta 2007). Aangezien directe renineremmers eenzelfde werkingsmechanisme hebben als ACE-remmers en ARB's kan bij deze middelen gelijke bijwerkingen verwacht worden.

Bij behandeling van hypertensie is de combinatie van een vaatverwijder met een thiazidediureticum een veel toegepaste therapie. In de zwangerschap worden diuretica over het algemeen ontraden vanwege het toegenomen risico op volumedepletie (Sibai 1984). In een meta-analyse van gerandomiseerde studies werd echter geen nadelig foetaal of maternaal effect waargenomen (Collins 1985). Deze review verstrekte geen informatie over de foetale groei. Het is onwaarschijnlijk dat thiazide- of lisdiuretica samenhangen met congenitale afwijkingen (Olesen 2001). Aangezien geen positieve effecten beschreven zijn van gebruik van diuretica bij vrouwen met een ongecompliceerde hypertensie, wordt voorschrijven alleen op deze indicatie niet geadviseerd. Bij vrouwen die wegens een cardiovasculaire of renale aandoening diuretica gebruiken, kan de medicatie gecontinueerd worden.

Om te beoordelen welk antihypertensivum de voorkeur heeft in de zwangerschap is het niet zozeer van belang om placebogecontroleerde studies te beoordelen, maar vooral studies die twee interventies (middel A versus middel B) met elkaar vergelijken. Een cochrane review evalueerde Crowther (1992) de effectiviteit van antihypertensieve medicatie als behandeling van ernstige hypertensie (zie tabel 10.1-10.9 in NICE-richtlijn 2010). In deze review van 24 studies vond men onvoldoende bewijs om een uitspraak te kunnen doen over de werking en bijwerkingen van verschillende geïnccludeerde antihypertensiva (waaronder in Nederland veelgebruikte middelen zoals labetalol, calciumkanaalblokkers, ketanserine en methyldopa) ten opzichte van elkaar. De geanalyseerde data toonden geen duidelijk verschil in effectiviteit tussen de geïnccludeerde middelen wat betreft het risico op het ontwikkelen van ernstige hypertensie of pre-eclampsie (Duley 2006).

Combinatie van medicamenten in lage dosering bij de behandeling van chronische hypertensie verhoogt de effectiviteit en vermindert de bijwerkingen in vergelijking met monotherapie (Law 2003). Er bestaan echter geen vergelijkende studies tussen monotherapie en multitherapie bij zwangere vrouwen.

De in Nederland gebruikte antihypertensiva staan beschreven in tabel 3.1 in bijlage 1. Aanbevolen wordt als behandelaar een vast behandelschema aan te houden en daar ook regionaal afspraken over te maken.

3.8 Hebben leefstijladviezen (zoutarm dieet, mediterraan dieet, bedrust, lichaamsbeweging, afvallen) een effect bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap?

Dieetmaatregelen

Zoutbeperking heeft een gunstig effect op de bloeddruk, maar voorkomt, net zoals andere medicatie, pre-eclampsie niet. Een systematische review (2 RCT's, 603 vrouwen) vergeleek verminderde zoutinname (advies 20 tot 50 mmol/dag) met een dieet met normale zoutinname (Duley 2005). Er werd geen verschil gezien voor de uitkomstmaat pre-eclampsie, hoewel de studies mogelijk onvoldoende power hadden om klinisch relevante effecten aan te tonen (RR 1,11, 95%-BI 0,46-2,66). Er werden geen schadelijke effecten waargenomen.

Bij chronische hypertensie is een (gering) bloeddrukverlagend effect van zoutbeperkt dieet waargenomen (He 2004). Het lijkt rationeel om vrouwen die al een zoutbeperkt dieet gebruiken wegens hun hypertensie te adviseren dit te continueren. Of dit een verbetering van de zwangerschapswaarschuwing geeft is echter onbekend.

Leefstijl

Het is routinezorg om vrouwen bij wie zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie wordt vastgesteld te adviseren de werkdruk te verlagen of te stoppen met werken. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die dit beleid ondersteunen (SOGC 2008).

Bedrust

Voor vrouwen met pre-eclampsie is strikte (vs. matige) bedrust in het ziekenhuis niet gerelateerd aan een verandering in maternale of perinatale uitkomsten (2 trials, 145 vrouwen) (Crowther 1992, zie tabel 6.1b). In geval van zwangerschapshypertensie zonder pre-eclampsie leidt enige bedrust in het ziekenhuis (vs. routineactiviteit thuis) tot een afname van ernstige hypertensie (RR 0,58; 95%-BI 0,38-0,89) en vroeggeboorte (RR 0,53; 95%-BI 0,29-0,99) (2 trials, 304 vrouwen), hoewel vrouwen een voorkeur aangeven voor routineactiviteit thuis zonder restricties. Of het positieve effect veroorzaakt wordt door de rust zelf of door de ziekenhuisopname is niet duidelijk. Buiten de zwangerschap kan stressmanagement nuttig zijn wanneer stress lijkt samen te hangen met hypertensie.

Conclusies

<i>Niveau 1</i>	<p>Medicamenteuze behandeling van matige <i>zwangerschapshypertensie</i> (diastolische bloeddruk < 110 mmHg en systolische bloeddruk < 160 mmHg)</p> <p>Maternale effecten</p> <p>Medicamenteuze behandeling vermindert de kans op het optreden van ernstige hypertensie, maar is niet geassocieerd met een lagere incidentie van pre-eclampsie of</p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>eclampsie.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau A1 (Abalos 2007)</i></p> <p>Effecten op het kind:</p> <p>Medicamenteuze bloeddrukverlaging tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk geassocieerd met een lager geboortegewicht. Er is geen effect op perinatale sterfte of preterm geboorte. Over de effecten hiervan op lange termijn zijn geen gegevens beschikbaar.</p> <p><i>(von Dadelszen 2000) (SCOG 2008).</i></p>
-----------------	---

<i>Niveau 4</i>	<p>Er is algemene consensus dat ernstige hypertensie (systole ≥ 160 of diastole ≥ 110) en ernstige pre-eclampsie behandeld dienen te worden om maternale morbiditeit en mortaliteit te verlagen.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau D (SCOG 2008, RCOG 2007, Abalos 2007).</i></p>
-----------------	--

<i>Niveau 3</i>	<p>Gebruik van ACE-remmers en ARB's tijdens het eerste trimester is mogelijk geassocieerd met congenitale afwijkingen. Gebruik later in de zwangerschap is geassocieerd met foetale sterfte en foetale nierfunctiestoornis.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau B (Cooper 2006) C (Tabacova 2001, Piper 1992, Lip 1997, Velazquez-Armenta 2007)</i></p>
-----------------	--

<i>Niveau 1</i>	<p><i>Keuze van het antihypertensivum</i></p> <p>Op basis van de beschikbare literatuur kan niet aangegeven worden dat een bepaald medicament* te verkiezen is.</p> <p><i>(Duley 2006) *zie blz 30</i></p>
-----------------	--

<i>Niveau 2</i>	<p><i>Leefstijladviezen</i></p> <p>Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het nut van bedrust, verlaagde werkdruk of aangepast dieet bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen. Een zoutbeperkt dieet vermindert de kans op pre-eclampsie niet. Bij chronische hypertensie</p>
-----------------	---

	<p>in de zwangerschap kan zoutbeperking nuttig zijn, zoals dat ook buiten de zwangerschap het geval is.</p> <p><i>(Duley 2005, He 2004, Crowther 1992)</i></p>
--	--

Overige overwegingen

- Deze richtlijn geeft adviezen over de behandeling van hypertensie voor een geplande zwangerschap of tijdens een zwangerschap. Er wordt niet ingegaan op risicoselectie, andere preventieve maatregelen dan behandeling van hypertensie of op de behandeling van pre-eclampsie of eclampsie.
- Het merendeel van de vragen is met de beschikbare kennis niet met zekerheid te beantwoorden. Hoewel op basis van kennis niet met zekerheid gesteld kan worden bij welke bloeddruk behandeling gestart behoort te worden, welke streefwaarde bij behandeling van de bloeddruk aangehouden moet worden en welk medicament de voorkeur verdient, is de werkgroep van mening dat in Nederland een zekere mate van uniformering van voordeel kan zijn. De argumenten hiervoor zijn:
 - Het heeft de voorkeur om goede kennis te hebben van effecten, interacties en bijwerkingen van een kleine groep veelgebruikte medicamenten. Incidenteel gebruik van weinig toegepaste medicamenten kan leiden tot onzekerheid over bijwerkingen en interacties.
 - Bij noodzaak tot overdracht van behandeling is een standaardisatie van medicatie van voordeel.
 - Het aantal middelen waarmee ruime ervaring in de zwangerschap is opgebouwd, is beperkt.
- De adviezen zijn grotendeels gebaseerd op in Nederland gebruikelijke medicatie en is gebaseerd op de bestaande NVOG-richtlijn 2005.
- Er loopt een trial die een antwoord geeft op de vraag welke streefwaarden gehanteerd dienen te worden bij medicamenteuze bloeddrukverlaging (CHIPS-studie).
- In afwachting van bovenstaand onderzoek leidt de discussie van het al of niet behandelen van matige hypertensie op dit moment Nederland nog tot variatie in zorg. De werkgroep heeft de voordelen (reductie van de kans op het optreden van ernstige hypertensie, echter geen effect op het ontwikkelen van pre-eclampsie of eclampsie) en nadelen (lager geboortegewicht) hiervan afgewogen constateert dat er onvoldoende bewijs is om bloeddrukverlagende behandeling te adviseren bij matige hypertensie in de zwangerschap.
- In het patiëntenfocusgroepgesprek van vrouwen met (een voorgeschiedenis van) een hypertensieve aandoening in de zwangerschap kwam naar voren dat er behoefte is aan informatievoorziening gericht op de patiënt. Er wordt benadrukt dat het belangrijk is om de partner van de patiënt hierbij te betrekken, ook omdat patiënten niet altijd in staat zijn de informatie goed op te nemen. Patiënten beseffen dat medicatie nodig is, maar zouden wel graag goed geïnformeerd zijn over de werking en

vooral ook over de bijwerkingen. Er is goede ervaring met informatie op schrift. Er is bovendien behoefte aan verwijzing naar een goede patiëntenwebsite of patiënteninformatie (bijlage 2).

Aanbevelingen

Er is onvoldoende bewijs om bloeddrukverlagende behandeling te adviseren bij matige hypertensie in de zwangerschap (DBD 90-109 mmHg of SBD 140-159 mmHg).

Bij ernstige hypertensie (DBD \geq 110 mmHg of SBD \geq 160 mmHg) wordt geadviseerd behandeling in te stellen.

Middelen die de voorkeur verdienen voor de behandeling van hypertensie in de zwangerschap zijn methyldopa, labetalol en nifedipine.

De werkgroep raadt aan om dosering en combinatiegebruik van deze middelen vast te leggen in een lokaal protocol (zie tabel 3.1 in bijlage 1).

ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers (ARB's) en directe renineremmers behoren in de zwangerschap niet gebruikt te worden. Aanbevolen wordt de behandeling preconceptioneel aan te passen.

Bij chronische hypertensie wordt aanbevolen het zoutbeperkt dieet in de zwangerschap te continueren. Adviezen over bedrust, actief bewegen en werk zijn voor vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypertensieve aandoening niet anders dan de reguliere adviezen voor zwangere vrouwen.

Literatuur

Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 24;(1):CD002252.

ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002;77(1):67-75.

- Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia - effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med.* 1999;25:1277-1281.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):946-51.
- Collins R, Chalmers I, Peto R. Antihypertensive treatment in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Oct 19;291(6502):1129.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
- Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Jan;99(1):13-7.
- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005548.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001449.
- Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin Evid (Online)* 2008 pii: 1402.
- Elatrous S, Nouira S, Ouanes BL et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med.* 2002;28:1281-6.
- Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J* 2002 Apr;79(4):172-5.
- Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertens.* 2005;23:2319-2326.
- He FJ, MacGregor GA Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004937.
- Hyttén F, Chamberlain G. *Clinical physiology in obstetrics.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980.
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet* 1998 Jul;35(1):9-36.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003 Jun 28;326(7404):1427.

- Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997 May 15;79(10):1436-8.
- Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002863
- Magee LA. Review: Drugs for mild to moderate hypertension in pregnancy reduce the risk of severe hypertension but not pre-eclampsia. *Evid Based Med* 2007 Aug;12(4):116.
- Magee LA, von DP, Chan S, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, et al. The Control of Hypertension In Pregnancy Study pilot trial. *BJOG* 2007 Jun;114(6):770, e13-770, e20.
- Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):246-54.
- NICE guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE; 2010.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Richtlijnen NVOG 2005: [http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina = /richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62 = 75&fSelectedSub = 62&fSelectedParent = 75](http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75)
- Olesen C, de Vries CS, Thrane N, MacDonald TM, Larsen H, Sorensen HT. Effect of diuretics on fetal growth: A drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Feb;51(2):153-7.
- Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992 Sep;80(3 Pt 1):429-32.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT10aManagementPreeclampsia2006.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Why mothers die 2000-2002. The sixth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. RCOG; 2004.
- Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987 Sep;70(3 Pt 1):323-7.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Dec 1;150(7):831-5.
- SOGC guideline. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy.

- Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review. *Reprod Toxicol* 2001;15:467-78.
- SOMANZ guideline. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 Jun;49(3):242-6.
- Velazquez-Armenta EY, Han JY, Choi JS, Yang KM, Nava-Ocampo AA. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a case report and systematic review of the literature. *Hypertens Pregnancy* 2007;26(1):51-66.
- Villar J, Repke J, Markush L, Calvert W, Rhoads G. The measuring of blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Oct;161(4):1019-24.
- von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.

HOOFDSTUK 4 Antenatale corticosteroiden bij hypertensieve aandoeningen

Uitgangsvragen

- 4.1 Wat is de kans dat bij een zwangere met een hypertensieve aandoening binnen 2 tot 10 dagen de geboorte van het kind nagestreefd wordt:
 - a. op basis van maternale factoren (cerebrovasculaire hemorragie, eclampsie, ernstig HELLP-syndroom, leverkapselruptuur)?
 - b. op basis van de foetale conditie?
- 4.2 Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn:
 - a. bij toediening binnen het optimale interval van 2-10 dagen?
 - b. bij herhaalde kuren (apart voor continue herhaalde kuren en voor een eenmalig herhaalde kuur op indicatie)? (Uitkomstmaten: sterfte, IVH, BPD, NEC, neurologische uitkomst)
- 4.3 Wat is de kans dat de foetus na 2 tot 10 dagen een tweede kuur CCS nodig heeft?

Inleiding

Bij zwangeren met een ernstige hypertensieve aandoening is het preterm beëindigen van de zwangerschap op foetale of maternale indicatie in sommige gevallen onvermijdelijk. Wanneer verwacht wordt dat deze interventie op korte termijn (in ieder geval binnen 2 tot 10 dagen) plaats zal vinden bij een amenorroeduur waarbij voorbereiding met corticosteroiden (CCS) voor de foetale longrijping gewenst is, dan kan met deze behandeling perinatale pulmonale morbiditeit voorkomen worden. In dit hoofdstuk wordt besproken op basis van welke factoren voorspeld kan worden of de zwangere met een hypertensieve aandoening binnen de genoemde korte termijn zal komen te bevallen. Bovendien wordt besproken wat de voor- en nadelen zijn van behandeling met corticosteroiden van moeders met een hypertensieve aandoening, met als doel foetale longrijping en wat de kans is dat de patiënt na één kuur een herhaalde kuur nodig zal hebben.

Om deze vragen te kunnen beantwoorden zijn bestaande richtlijnen van het Verenigd Koninkrijk (NICE en RCOG guidelines), de Verenigde Staten (ACOG guideline), Canada (SOGC guideline) en Australië en Nieuw-Zeeland (SOMANZ guideline) beoordeeld. Bovendien is in de Cochrane Library en in PubMed gezocht naar relevante studies.

De lezer wordt er op geattendeerd dat dit hoofdstuk in grote mate overeenkomt met het hoofdstuk “Corticosteroiden bij dreigende spontane vroeggeboorte” van de multidisciplinair opgestelde richtlijn Dreigende vroeggeboorte (www.nvog.nl).

- 4.1 Wat is de kans dat bij een zwangere met een hypertensieve aandoening binnen 2 tot 10 dagen de geboorte van het kind nagestreefd wordt**
- a. op basis van maternale factoren(cerebrovasculaire hemorrhagie, eclampsie, ernstig HELLP-syndroom, leverkapselruptuur, maternale sterfte)?**
 - b. op basis van de foetale conditie?**

Bij ongeveer 35% van de vrouwen met zwangerschapshypertensie opgetreden voor 34 weken amenorroeduur ontwikkelt zich pre-eclampsie (Barton 2001, Magee 2003, Saudan 1998), en de daarmee samenhangende risico's op ernstige maternale (2%) en perinatale complicaties (16%) zijn hoog (Magee 2003) (SCOG 2008).

Er zijn momenteel twee lopende studies die een predictiemodel toetsen voor vrouwen die worden opgenomen in het ziekenhuis in verband met pre-eclampsie. De PIERS-studie uit Canada is een internationale trial (7 centra, n = 1259) en onderzoekt verschillende potentiële voorspellers op ongunstige maternale uitkomsten (mortaliteit en/of aanzienlijke morbiditeit) binnen 48 uur van, of tot 7 dagen na ziekenhuisopname in verband met pre-eclampsie (von Dadelszen e.a. 2009). Het hieruit ontwikkelde PIERS-predictiemodel wordt momenteel gevalideerd in twee verschillende settings (von Dadelszen, in afwachting van publicatie). Een analyse van prognostische factoren bij de eerste 737 geïncludeerde vrouwen in deze studie toonde dat maar een beperkt aantal variabelen (zoals gebruikt in de classificaties van ernstige pre-eclampsie in CHS 1997 en NHBPEP 2000) ongunstige maternale of perinatale uitkomsten voorspelden. Geïdentificeerde factoren voor een ongunstige maternale uitkomst waren pijn op de borst/dyspnoe, trombocytopenie, verhoogde leverenzymen, HELLP-syndroom en creatinine > 110 $\mu\text{mol/l}$ en perinataal een: diastolisch bloeddruk > 110 mmHg en vermoeden van abruptio placentae). De tweede studie is de PREP-studie uit het Verenigd Koninkrijk. Deze studie is momenteel nog in uitvoering (*PREP study: HTA No. 09/22/163*).

Thangaratinam et al. onderzoeken door het uitvoeren van systematische reviews welke factoren foetale of maternale complicaties voorspellen bij vrouwen met pre-eclampsie. Voor zowel serum urinezuur als proteïnurie bepaling bleken deze uitkomstmaten foetale of maternale complicaties niet goed te voorspellen (Thangaratinam 2006, Thangaratinam 2009).

Een in Nederland uitgevoerde studie onderzocht de samenhang tussen klinische parameters bij opname van 216 vrouwen met hypertensieve complicaties (HELLP-syndroom, ernstige pre-eclampsie, eclampsie, of aan hypertensie gerelateerde groeivertraging) bij een termijn van 24 tot 34 weken, en het vervolgens ontwikkelen van ernstige maternale complicaties of ongunstige uitkomsten van het kind, bij vrouwen met hypertensieve complicaties (Ganzevoort 2006). Ongunstige uitkomsten van het kind werden vooral beïnvloed door de amenorroeduur bij opname en geboorte. De gemiddelde verlenging van de zwangerschap bedroeg circa 12 dagen bij expectatieve behandeling. Per dag dat de zwangerschap voortduurt, bestaat de kans (enkele procenten) op complicaties, maar het is op basis van de gegevens bij opname niet te voorspellen bij wie deze complicaties zullen ontstaan (Ganzevoort 2006).

4.2 Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn

a. bij toediening binnen het optimale interval van 2-10 dagen?

(Uitkomstmaten: sterfte, IVH, BPD, NEC, neurologische uitkomst)

Een cochrane review (3885 vrouwen en 4269 kinderen) onderzocht het effect van corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte op foetale morbiditeit en mortaliteit en op maternale morbiditeit en mortaliteit (Roberts 2009). Behandeling met antenatale corticosteroiden hing samen met een reductie in neonatale sterfte, RDS, intraventriculaire bloedingen, necrotiserende enterocolitis, respiratoire ondersteuning, opname op de intensive care en systemische infecties in de eerste 48 uur na de geboorte. Bij uitvoering van een subgroepanalyse waarbij specifiek gekeken werd naar vrouwen met hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, bleek dat de kinderen van wie de moeder corticosteroiden toegediend had gekregen een significant lager risico hadden op neonatale sterfte (RR 0,50, 95%-BI 0,29-0,87, twee studies, 278 kinderen), RDS (RR 0,50, 95%-BI 0,35-0,72, vijf studies, 382 kinderen) en intraventriculaire bloeding (RR 0,38, 95%-BI 0,17-0,87, twee studies, 278 kinderen). Er werd geen significant verschil gevonden tussen groepen die behandeld waren met antenatale steroïden en controles voor foetale en neonatale sterfte gecombineerd (RR 0,83, 95%-BI 0,57-1,20, twee studies, 313 kinderen), foetale sterfte (RR 1,73, 95%-BI 0,91-3,28, drie studies, 331 kinderen), geboortegewicht (FWMD -131,72 g, 95%-BI -319,68-56,24 g, een studie, 95 kinderen), chorioamnionitis (RR 2,36, 95%-BI 0,36-15,73, twee studies, 311 vrouwen) of puerperale sepsis (RR 0,68, 95%-BI 0,30-1,52, een studie, 218 vrouwen) voor zwangerschappen die gecompliceerd werden door hypertensieve aandoeningen (Roberts 2009).

4.2 Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn:

b. bij herhaalde kuren (apart voor routinematig herhaalde kuren en een eenmalig herhaalde gerichte kuur)

(Uitkomstmaten: sterfte, IVH, BPD, NEC, neurologische uitkomst)

Behalve naar een eenmalige kuur corticosteroiden is ook onderzoek gedaan naar herhaalde kuren. In onderstaande tekst zal hier verder op in worden gegaan. Er wordt onderscheid gemaakt tussen routinematig herhaalde kuren (bijvoorbeeld om de 14 dagen) en eenmalig herhaalde gerichte kuur (oftewel *rescuekuur*), waarbij alleen op indicatie (bij opnieuw een episode van dreigende vroeggeboorte) een enkele extra kuur gegeven wordt. Onder een kuur corticosteroiden worden 2 giften verstaan, die 24 uur na elkaar gegeven worden.

Er zijn geen studies gevonden die als specifieke populatie vrouwen met een hypertensieve aandoening onderzoeken, of een subgroepanalyse verrichten.

Routinematig herhaalde kuren

In een cochrane review (5 studies, meer dan 2000 vrouwen) onderzocht men het effect en de veiligheid van routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroiden bij vrouwen met een AD van 23-33 weken die minimaal 7 dagen eerder een eerste kuur kregen in verband met dreigende vroeggeboorte en bij wie opnieuw sprake was van dreigende vroeggeboorte, in vergelijking tot vrouwen die geen tweede kuur ontvingen (Crowther 2007).

Behandeling met routinematig herhaalde kuren van corticosteroiden hing samen met een afname van de prevalentie (RR 0,82; 95%-BI 0,72-0,93, vier studies, 2155 kinderen) en ernst van neonatale longaandoeningen (RR 0,60; 95%-BI 0,48-0,75, drie studies, 2139 kinderen) en ernstige morbiditeit van het kind (RR 0,79; 95%-BI 0,67-0,93, vier studies, 2157 kinderen). Het gemiddelde geboortegewicht was niet significant verschillend in beide groepen (*weighted mean difference (WMD)* -62,07 g; 95%-BI -129,10-4,96, vier studies, 2273 kinderen), hoewel in een studie het behandelen met herhaalde dosis van corticosteroiden geassocieerd was met een afname in geboortegewicht-Z-score (WMD) -0,13; 95%-BI -26-0,00, 1 studie, 1144 kinderen) en twee studies met een toegenomen risico op laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (small for gestational age at birth (RR 1,63; 95%-BI 1,12-2,37, twee studies, 602 kinderen). Er werd geen significant verschil gezien voor een van de andere primaire uitkomstmaten (waaronder metingen van respiratoire morbiditeit, foetale en neonatale mortaliteit, periventriculaire bloeding, periventriculaire leukomalacie en maternale infectieuze morbiditeit. Behandeling met routinematig herhaalde kuren corticosteroiden was geassocieerd met een significant toegenomen risico op sectio caesarea (RR 1,11; 95%-BI 1,01-1,22, vier studies, 1523 vrouwen). Er werd geen subgroepanalyse gedaan specifiek voor vrouwen met een hypertensieve aandoening (Crowther 2007).

Er werden nog 2 relevante RCT's geïdentificeerd die na de inclusiedatum van de cochrane studie gepubliceerd werden. Eén van deze studies rapporteerde nadelige neonatale effecten bij herhaalde kuren corticosteroiden (Murphy 2008) en de ander rapporteerde mogelijke nadelige langetermijneffecten (Wapner 2007). De eerste is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin werd onderzocht of meerdere kuren van antenataal toegediende corticosteroiden het risico op neonatale morbiditeit en mortaliteit reduceren, zonder dat het nadelige effecten zoals groeivertraging heeft. Vrouwen met een AD van 25 tot 32 weken ($n = 1858$) die nog niet bevallen waren na de eerste kuur corticosteroiden 14-21 dagen eerder, en nog steeds een hoog risico liepen op vroeggeboorte, werden gerandomiseerd naar meerdere kuren antenatale corticosteroiden ($n = 937$) of placebo ($n = 921$), elke 14 dagen tot aan een zwangerschapsduur van 33 weken of geboorte. Neonatale morbiditeit en mortaliteit was niet significant verschillend voor neonaten die blootgesteld waren aan multiplere doses corticosteroiden versus de placebogroep (150 (12,9%) vs 143 (12,5%)). De kinderen in de interventiegroep hadden een lager geboortegewicht dan de kinderen in de placebogroep (2216 g vs 2330 g, $p = 0,0026$), en waren kleiner (44,5 cm vs 45,4 cm; $p < 0,001$), en hadden een kleinere hoofdomtrek (31,1 cm vs 31,7 cm; $p < 0,001$). “Ook werden lange termijn effecten onderzocht. Er werden geen statistisch significante verschillen gezien in sterfte op kinderleeftijd (RR 0.68, 95% BI 0,6-1,7; vier studies, 1010 kinderen). De enige studie die neurologische ontwikkelingsachterstand op kinderleeftijd onderzocht ($n=82$) vond hiervoor geen significant verschil in beide groepen (RR 0.64, 95%BI 0,14-2,98) Ook wanneer gekeken werd naar kans op sterfte op de volwassen leeftijd werd geen significant verschil aangetoond in personen die antenataal blootgesteld waren aan corticosteroiden in verband met dreigende vroeggeboorte en zij die dat geen corticosteroidenhandeling hadden gehad (RR 1.00, 95% BI 0,56-1,81; één studie, 988 volwassenen). Er waren geen gegevens beschikbaar over het risico op neurologische ontwikkelingsachterstand op de volwassen leeftijd (Aszatalos 2010).

Concluderend toont dit onderzoek dat het routinematig (elke 14 dagen) herhalen van antenatale corticosteroiden bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte de neonatale uitkomsten niet verbetert (Murphy 2008). Hoewel direct na de geboorte een lager geboortegewicht, kleinere lengte en kleinere hoofdomtrek gemeten wordt bij de kinderen die antenataal met herhaalde kuren corticosteroiden behandeld zijn, zijn deze verschillen op de leeftijd van 2 jaar niet meer aangetoond. Studies tonen op deze leeftijd ook geen verschil in sterfte of neurologische ontwikkeling tussen beide groepen kinderen, waarbij moet worden opgemerkt dat de neurologische ontwikkeling slechts in een kleine populatie onderzocht is (Aszatalos 2010). Over de lange termijn effecten na de leeftijd van 2 jaar is niets bekend.

In de tweede studie (Wapner 2007) onderzocht men de langetermijnresultaten van kinderen uit een gerandomiseerde studie die enkele en routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroiden vergeleken. Vrouwen met een zwangerschapsduur van 23 tot 31 weken die 7 dagen na een eerste corticosteroidkuur nog niet bevallen waren, werden gerandomiseerd naar een wekelijkse kuur betamethason (12 mg i.m. een keer herhaald na 24 uur), of een identieke placebo. Kinderen die na deze behandeling geboren werden, werden onderzocht toen zij tussen 2 en 3 jaar oud waren (gecorrigeerde leeftijd). In totaal waren 556 kinderen beschikbaar voor follow-uponderzoek; 486 kinderen (87,4%) ondergingen een lichamelijk onderzoek en 465 (83,6%) een Bayley-scoretest. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen in Bayley-resultaten of antropometrische onderzoeken. Zes kinderen (2,9% van alle zwangerschappen) in de groep met routinematig herhaalde corticosteroiden hadden een cerebrale parese in vergelijking tot één kind (0,5%) in de placebogroep (RR 5,7; 95%-BI 0,7-46,7; $p = 0,12$). Hoewel het verschil tussen beide groepen niet significant verschillend was, is het hogere aantal gevallen van cerebrale parese onder kinderen met routinematig herhaalde kuren corticosteroiden reden voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek (Wapner 2007).

Eenmaal herhaalde gerichte kuur corticosteroiden

Behalve studies over routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroiden zijn er ook studies die specifiek kijken naar het geven van één gerichte ‘*rescue*’-kuur (bestaande uit 2 giften gegeven met een interval van 24 uur). Deze wordt gegeven als na de eerste kuur corticosteroiden de vroeggeboorte niet heeft doorgezet, maar patiënte vervolgens opnieuw symptomatisch wordt en vroeggeboorte dreigt. Er werden drie studies gevonden.

De eerste studie (Garite 2009) betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentertrial. Geïnccludeerd werden vrouwen die minimaal 14 dagen eerder een enkele behandeling met betamethason hadden ondergaan voor 30 weken AD, bij wie opnieuw vermoeden bestond van een dreigende vroeggeboorte in de aankomende week. Patiënten ($n = 437$) werden gerandomiseerd om één gerichte herhaalde kuur betamethason (2 giften van 12 mg, 24 uur na elkaar) te ontvangen of een placebo. Er was een significante reductie in neonatale morbiditeit beneden de 34 weken in de interventiegroep versus placebo (42,5 vs. 63,3%, RR 0,67; 95%-BI 0,54-0,83; $p < 0,0002$) evenals een significant verlaagd risico op RDS, ondersteuning van de ademhaling, en gebruik van surfactant. Perinatale mortaliteit en andere complicaties waren niet significant verschillend in beide groepen. Wanneer alle neonaten ($n = 578$) werden geïnccludeerd in de analyse (ongeacht de AD bij geboorte) was een significante reductie in morbiditeit in de interventiegroep nog steeds aantoonbaar (30,3 vs. 41,7%; RR 0,73; 95%-BI 0,58-0,91; $p < 0,0055$) evenals een verbetering in overige respiratoire complicaties, maar geen verschil in uitkomst

voor wat betreft hoofdomtrek en geboortegewicht. Dit onderzoek toont aan dat behandelen met een eenmaal herhaalde gerichte kuur antenatale corticosteroiden voor 33 weken zwangerschap de neonatale uitkomst verbetert zonder dat er duidelijk sprake is van toegenomen risico op complicaties (Garite 2009).

Andere studies die specifiek een eenmaal herhaalde gerichte kuur van corticosteroiden onderzochten, zijn die van Peltoniemi et al uit 2007, en van McEvoy uit 2010. Deze laatste is een gerandomiseerde en dubbelgeblindeerde studie waarin 85 zwangere vrouwen minimaal 14 dagen na de eerste kuur corticosteroiden gerandomiseerd werden naar een eenmaal herhaalde gerichte kuur of placebo. Kinderen uit de groep van de eenmaal herhaalde gerichte kuur corticosteroiden hadden een betere longcompliance dan kinderen uit de placebogroep (1,21 vs 1,01 ml/cmH₂O/kg; gecorrigeerd 95%-BI 0,01-0,49; p = 0,0433). Kinderen uit de groep met de eenmaal herhaalde gerichte kuur hadden minder vaak een zuurstofbehoefte van 30% of meer (13% in de rescue- vs 29% in de placebogroep; p < 0,05)(McEvoy 2010).

De studie van Peltoniemi includeerde vrouwen met een dreigende vroeggeboorte voor 34 weken AD die 7 dagen na de eerste kuur corticosteroiden nog niet bevallen waren en randomiseerde deze naar een eenmaal herhaalde gerichte kuur betamethason (12 mg) of placebo (249 vrouwen). Het merkwaardige van deze studie was dat alle 326 kinderen voor 36 weken AD geboren werden, wat de werkgroep aan de resultaten deed twijfelen (Peltoniemi 2007).

Voor het effect van corticosteroiden beneden een zwangerschapsduur van 26⁰⁷ weken wordt verwezen naar de richtlijn 'Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte' (NVOG & NVK 2010)

In de hier gepresenteerde studies zijn vrouwen met een hypertensieve aandoening ondervertegenwoordigd. Er zijn echter geen redenen om aan te nemen dat de conclusie anders is voor vrouwen met iatrogene versus spontane vroeggeboorte.

Wel is bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen het achtergrondrisico op groeivertraagde kinderen verhoogd. Het aantal kinderen dat *small for gestational age* (SGA) is in de groep die meerdere kuren kreeg, is hoger dan dat van de groep waarvan de moeder een enkele kuur kreeg. Deze data zijn echter gebaseerd op twee studies, waarvan er een maar 6 kinderen in elke groep had, de andere rond de 300 (Crowther 2007, Wapner 2007, Aghajafari 2001). Het gemiddelde geboortegewicht ligt hoger in de groep waarvan de moeder een enkele kuur kreeg, maar het verschil is niet significant (Crowther 2007).

4.3 Wat is de kans dat de foetus na 14 dagen een tweede dosering CCS nodig heeft?

De timing van de eerste kuur corticosteroiden is essentieel. Omdat de verwachte verlenging van zwangerschap bij zwangerschapgeïnduceerde hypertensie en pre-existente hypertensie 5 weken of langer is (SCOG-richtlijn 2008), is toediening van corticosteroiden waarschijnlijk niet nodig, tenzij klachten en tekenen van pre-eclampsie of een andere reden voor iatrogene vroeggeboorte zich voordoen. Omdat de kans op bevalling binnen de volgende 2 tot 10 dagen groot is bij constatering van pre-eclampsie voor 34 weken, lijkt het geven corticosteroiden voor foetale longrijping in die situatie ook voordelig voor de pasgeborene te zijn.

De gemiddelde verlenging van een zwangerschap gecompliceerd door pre-eclampsie en behandeld met een expectatief beleid in vergelijking met een beleid van directe bevalling na stabilisatie was 12-15 dagen, met een grote bandbreedte van enkele uren tot 4 weken in 2 studies.

Als de corticosteroiden tussen 30 en 34 weken gegeven zijn, is routinematig herhaling van de corticosteroiden niet aan te bevelen en mogelijk zelfs nadelig (zie vraag 4.2, herhaalde kuren). Bij zwangeren met pre-eclampsie aan wie de corticosteroiden voor 30 weken gegeven zijn, zal er een kleine groep overblijven die na 14 dagen nog zwanger zijn. In de groepen zwangeren met zwangerschapshypertensie en pre-existente hypertensie zal de meerderheid nog zwanger zijn. De herhaling van corticosteroiden in deze groepen is controversieel. Er zijn geen studies om deze vraag te beantwoorden.

De amenorroeduur bij aanvang van de pre-eclampsie is een belangrijke factor om te overwegen omdat de effectiviteit van corticosteroiden voor 26 weken niet uit de literatuur is op te maken. Ook een meta-analyse met subgroepanalyse op zwangerschapsduur toonde een afname van de gunstige effecten op foetale en neonatale sterfte, respiratory distress syndrome en alle graden van intraventriculaire bloedingen in de groep onder 28 weken (zie richtlijn Perinataal Beleid bij Extreme Vroeggeboorte 2010; NVOG & NVK 2010).

**Pre-eclampsie:*

USA studie (Sibai 1994): intervenieren versus afwachten: de amenorroeduur bij de bevalling was statistisch significant verschillend tussen de twee groepen (vrouwen in de interventiegroep bevielen bij $30,8 \pm 1,7$ weken, in de afwachterende groep was dat $32,9 \pm 1,5$ week, $p < 0,0001$).

SA studie (Odenzaal 1990): De amenorroeduur bij de bevalling was significant verschillend tussen de twee groepen (interventiegroep 211 ± 15 dagen, afwachterende groep 223 ± 13 dagen, $p < 0,05$).

Conclusies

Niveau 3	<p>Er bestaat geen formeel predictiemodel om te kunnen voorspellen bij welke vrouwen met een hypertensieve aandoening een iatrogene preterme partus op dusdanig korte termijn verwacht wordt dat behandeling met corticosteroiden voor foetale longrijping geïndiceerd is.</p> <p><i>(von Dadelszen 2009, PIERS study, in afwachting van publicatie; PREP study,).</i></p>
Niveau 1	<p>Kinderen van moeders met een hypertensieve aandoening in de zwangerschap, die antenataal behandeld zijn met corticosteroiden hebben een significant lager risico op neonatale sterfte, RDS en intraventriculaire bloeding dan kinderen van hypertensieve moeders die niet behandeld werden met corticosteroiden.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau A1(2009)</i></p>
Niveau 1	<p>Behandeling met routinematig herhaalde giften corticosteroiden ter bevordering van de foetale longrijping wordt afgeraden gezien de mogelijke nadelen voor het kind (lager geboortegewicht, kleinere lengte en kleinere hoofdomtrek en cerebrale parese).</p> <p>Het geven van één gerichte herhaalde kuur bij zwangeren met hernieuwde symptomen van dreigende vroeggeboorte is zeer waarschijnlijk wel zinvol voor het voorkomen van kortetermijnmorbiditeit, zonder dat nadelige effecten op het kind zijn beschreven.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau A1 (Crowther 2007) A2 (Wapner 2008, Murphey 2008, Garite 2009, McEvoy 2010)</i></p>

Overwegingen

- In afwachting van de wetenschappelijke onderbouwing van het predictiemodel, waarover nog een trial loopt, zou de aanwezigheid van een combinatie van enkele klinische symptomen (zoals pre-

eclamptische klachten, ernst hypertensie, longoedeem, laboratoriumafwijkingen (HELLP)) die de maternale uitkomst respectievelijk de perinatale uitkomst (zwangerschapsduur, groeivertraging) compliceren aanleiding kunnen geven om de zwangerschap op korte termijn te beëindigen.

- Wanneer 10 kinderen van moeders met een hypertensieve aandoening en een dreigende vroeggeboorte antenataal (AD < 34 weken) behandeld worden met corticosteroiden kan hiermee 1 geval van neonatale sterfte voorkomen worden (95%-BI 6-46) (*berekend uit Roberts 2009*).
- Zoals in dit hoofdstuk beschreven werd, is de zwangerschapsverlenging bij ernstige pre-eclampsie onder de 32 weken ongeveer 12 dagen bij expectatieve behandeling (Ganzevoort 2006). De kans dat het kind binnen 2 weken geboren wordt, is dus ruim 50% en daarmee heb je een betere inschatting dan bij dreigende vroeggeboorte.
- De patiëntenfocusgroep geeft aan dat er in de zwangerschap meer aandacht zou mogen zijn voor het attenderen van patiënten op alarmsymptomen, behorend bij hypertensieve aandoeningen. Het merendeel van de vrouwen was, voordat de problemen waren opgetreden, niet op de hoogte van wat (alarm)symptomen waren van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. De meesten hadden dit toch graag al in een eerder stadium (rond 20 weken) vernomen, zodat ze de klachten hadden kunnen herkennen. De kanttekening wordt gemaakt dat deze informatieverstrekking niet moet leiden tot onnodige ongerustheid. Ook is een herkenbaar punt dat het belangrijk is om door te vragen bij klachten, aangezien ‘zwangere vrouwen snel geneigd zijn om klachten te bagatelliseren, er vanuit gaande dat het bij de zwangerschap hoort’.

Aanbevelingen

Wanneer de geboorte voor 34 weken op korte termijn (binnen 2-10 dagen) verwacht wordt, dient antenataal een kuur corticosteroiden gegeven te worden om de kans op perinatale complicaties (zoals neonatale sterfte, RDS en intraventriculaire bloedingen) te verminderen.

Het dilemma van herhaalde kuren corticosteroiden zou voorkomen kunnen worden door het zorgvuldig plannen van de 1e kuur. Men dient terughoudend te zijn met het toedienen van corticosteroiden wanneer geboorte binnen 2-10 dagen onwaarschijnlijk is.

Omdat een gevalideerd model om de partus te voorspellen op dit moment ontbreekt, dient de clinicus deze inschatting op eigen kennis en ervaring te maken, waarbij een afwijkende doppler bevinding, het

aanwezig zijn van ernstige pre-eclampsie of HELLP-syndroom indicatief zijn voor een snelle bevalling.

Een antenale kuur van twee giften corticosteroiden kan eenmalig herhaald worden als er voor de 33ste zwangerschapsweek zich een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30^e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de 2 kuren in ieder geval 14 dagen is.

Behandeling met routinematig herhaalde giften corticosteroiden ter bevordering van de foetale longrijping wordt afgeraden.

Literatuur

- ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Apr;77(1):67-75.
- Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Nov;185(5):1073-80.
- Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr;184(5):979-83.
- Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Oct 1;141(3):276-87.
- Fekih M, Chaieb A, Sboui H, Denguezli W, Hidar S, Khairi H. [Value of prenatal corticotherapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. Randomized prospective study]. *Tunis Med* 2002 May;80(5):260-5.
- Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003935.
- Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Aug;195(2):495-503.

- Magee LA, von DP, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2003 May;25(5):372-82.
- NICE guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy.
- NVOG & NVK. Richtlijn perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte 2010.
<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/RichtlijnPerinataalbeleidbijextremvroeggeboo.aspx>. Geraadpleegd op 10 november 2010.
- Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990 Dec;76(6):1070-5.
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts Devender , Dalziel Stuart R Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2006 Issue 3 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 / 2006, update 2009.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006 Available from: URL:
<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT10aManagementPreeclampsia2006.pdf>
- Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Nov;105(11):1177-84.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Sep;171(3):818-22.
- SOGC guideline. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. 1-3-2008. 12-10-0009.
 Ref Type: Statute
- SOMANZ guideline. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 Jun;49(3):242-6.
- Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS, Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. [Review] [42 refs]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006 Apr;113(4):369-78.

Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009;7:10,

Von Dadelszen DP, Menzies JM, Payne B, Magee LA. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009 Jun;33(3):152-7.

Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007 Sep 20;357(12):1190-8.

HOOFDSTUK 5 Magnesiumsulfaat bij hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

Uitgangsvragen

Wanneer dient MgSO₄ gegeven te worden bij hypertensie in de zwangerschap?

- 5.1 Wat is de effectiviteit van behandeling met magnesiumsulfaat bij een pre-eclampsie in de zwangerschap ten aanzien van het voorkomen van insulten bij de moeder?
- 5.2 Wat zijn de bijwerkingen van gebruik van magnesiumsulfaat voor de moeder?
- 5.3 Wat is de effectiviteit van magnesiumsulfaat bij het kind?
- 5.4 Wat zijn de bijwerkingen van gebruik van magnesiumsulfaat voor het kind direct postpartum?

Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de effectiviteit van behandeling met magnesiumsulfaat voor zowel moeder als kind, bij de behandeling van pre-eclampsie. Bovendien komen de bijwerkingen voor beiden aan bod. Voor dit hoofdstuk is gebruikgemaakt van bestaande richtlijnen uit het Verenigd Koninkrijk (NICE guideline 2010, RCOG guideline 2005), de Verenigde Staten (ACOG guideline 2002), Canada (SOGC guideline 2008) en Australië en Nieuw-Zeeland (SOMANZ guideline 2009). Bovendien is in de Cochrane library en in Pubmed gezocht naar relevante studies.

5.1 Wat is de effectiviteit van behandeling met magnesiumsulfaat bij een hypertensieve crisis/pre-eclampsie in de zwangerschap?

(Zie ook pag. 143 NICE-richtlijn)

De effectiviteit van magnesiumsulfaat bij de behandeling van ernstige hypertensie/pre-eclampsie is het beste onderzocht in een meta-analyse uit 2003 (Duley 2003). Deze studie toonde dat bij vrouwen met ernstige of matige pre-eclampsie, behandelen met magnesiumsulfaat significant beter was in het voorkomen van eclampsie dan geen behandeling of placebo. Zes studies (11.444 vrouwen) vergeleken magnesiumsulfaat met placebo of geen anticonvulsivum. Het risico op eclampsie was bij behandeling met magnesiumsulfaat meer dan gehalveerd (RR 0,41, 95%-BI 0,29-0,58; NNT 89 (gecorrigeerde berekening, 95%-BI 50-100) ten opzichte van de controlegroep. Er was echter geen significant verschil in andere uitkomsten, waaronder maternale sterfte en ernstige maternale morbiditeit (gecombineerde uitkomstmaten, waaronder nierfalen, hartstilstand, leverfalen, beroerte, coagulopathie en ademdepressie)(Duley 2003).

Een goed uitgevoerde economische analyse vond dat magnesiumsulfaat vergeleken met placebo bovendien kosteneffectief was in het voorkomen van eclampsie, bij vrouwen met pre-eclampsie. De kosteneffectiviteit verbeterde naarmate de ernst van de pre-eclampsie toenam (Simon 2006).

Magnesiumsulfaat versus diazepam (pag. 143 NICE-richtlijn, en tabel 5.1 in bijlage)

Een cochrane review onderzocht het effect van magnesiumsulfaat (intramusculair of intraveneus) in vergelijking tot diazepam, bij vrouwen met eclampsie (op het moment van inclusie; ante- of postpartum) (Duley 2003). Het behandelingsschema bestond uit een oplaaddosis en onderhoudstherapie.

Zeven RCT's werden geïncludeerd (n = 1441 vrouwen), waarvan de belangrijkste bijdrage werd geleverd door *the Collaborative Eclampsia Trial* (910 van de 1441 vrouwen, 63%). In geen van de studies kon worden geblindeerd na randomisatie, vanwege het type interventie (*Collaborative Eclampsia Trial* 1992). Bij behandeling van vrouwen met eclampsie met magnesiumsulfaat was, in vergelijking met diazepam, de maternale sterfte en de kans op een recidiefinsult lager (maternale sterfte: 6 RCT's, n = 1336: RR = 0,59, 95%-BI 0,37-0,94; recidief van convulsies: 7 RCT's, n = 1441: RR = 0,44, 95%-BI 0,34-0,57) (tabel 5.1a). Neonaten van vrouwen die behandeld werden met magnesiumsulfaat hoefden significant minder vaak opgenomen te worden op *special care baby units* (SCBU) (3 RCT's, n = 718: RR = 0,66, 95%-BI 0,46-0,95) of geïntubeerd te worden direct postpartum (2 RCT's, n = 591: RR = 0,67, 95%-BI 0,45-1,00), vergeleken met kinderen die geboren werden nadat hun moeder met diazepam behandeld was. Bovendien hadden de kinderen uit de magnesiumsulfaatgroep significant minder vaak een apgarscore < 7 na 1 minuut (2 RCT's, n = 597: RR = 0,75, 95%-BI 0,65-0,87) en na 5 minuten postpartum (2 RCT's, n = 597: RR = 0,72, 95%-BI 0,55-0,94) (tabel 5.1b).

5.2 Wat zijn de bijwerkingen van gebruik van magnesiumsulfaat voor de moeder?

	Magnesium sulphate (n=4999)	Placebo (n=4993)
Side-effects	1201 (24%)	228 (5%)
Flushing	987	98
Nausea or vomiting, or both	160	18
Muscle weakness	72	6
Absent or reduced tendon reflexes	59*	60
Respiratory depression or other problems	51*	26
Thirst	37	11
Headache	36	17
Hypotension or palpitations or tachycardia	36	9
Dizziness	37	10
Drowsiness or confusion	20	9
Itching or tingling	15	1
Other	20	9
Problems at injection site—intravenous regimen†	125 (5%)	41 (2%)
Pain or burning	95 (3%)	15 (0.6%)
Drip tissue	22 (0.8%)	17 (0.6%)
Inflammation or phlebitis	7 (0.3%)	8 (0.3%)
Bruising	1 (0.04%)	1 (0.04%)
Problems at injection site—intramuscular regimen‡	271 (12%)	181 (8%)
Pain or burning	244 (11%)	176 (8%)
Inflammation or phlebitis	17 (0.7%)	4 (0.2%)
Bruising or bleeding	9 (0.4%)	0
Abscess	1 (0.04%)	1 (0.04%)

Some women had more than one side-effect. *Four women had respiratory depression and absent tendon reflexes. †n=2719 magnesium sulphate, n=2720 placebo. ‡n=2280 magnesium sulphate, n=2273 placebo.

Table 5: Side-effects and problems at injection site, for women who received trial treatment

In de Magpie Trial deed men onderzoek naar de bijwerkingen van magnesiumsulfaat (zie tabel 5.2) (Altman 2002). In totaal rapporteerden 1201 van de 4999 (24%) vrouwen die in de magnesiumgroep gerandomiseerd waren bijwerkingen, tegenover 228 van de 4993 (5%) vrouwen uit de placebogroep. Meer vrouwen ervoeren bijwerkingen van de intramusculaire dan van de intraveneuze toediening (i.m.: 637 van de 2280 (28%), vs 109 van de 2273 (5%); i.v.: 564 van de 2719 (20%), vs 119 van de 2720 (4%)). Het hebben van opvliegers was de meest gerapporteerde bijwerking en

kwam vaker voor bij de i.m. toediening (i.m. 24 vs 2%; i.v. 16 vs 2%). Er was weinig verschil tussen de toedieningsvormen voor de bijwerking misselijkheid of braken (i.m. 3 vs 0,2%; i.v.: 4 vs 0,5%).

Respiratoire depressie kwam weinig voor, maar wel significant vaker in de magnesiumsulfaat- dan in de placebogroep (1,0 vs 0,5%; RR 1,98, 95%-BI 1,24-3,15). Magnesiumsulfaat hing samen met een lichte verhoging van het risico op het uitvoeren van een sectio ceasarea (RR 1,05, 95%-BI 1,01-1,10). Ernstige onverwachte complicaties werden gerapporteerd bij 6 vrouwen uit de magnesiumsulfaatgroep en bij 3 vrouwen uit de placebogroep. Bij de magnesiumsulfaatgroep bestonden deze problemen uit lokale irritatie door tijdens de toediening van magnesiumsulfaat via het infuus (2 vrouwen), foetale hartactie gestopt (1 kind), beroerte (1 vrouw), hartstilstand (1 vrouw), en pulmonaal oedeem (1 vrouw). Bij de placebogroep ging het om anafylactische shock (1 vrouw), hartstilstand (1 vrouw) en beroerte (1 vrouw) (Altman 2002). Uit een vervolgstudie bleek er na twee jaar geen verschil meer in ongunstige uitkomsten voor de moeders (Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group 2007).

5.3 Wat is de effectiviteit van magnesiumsulfaat voor het kind?

Eén grote RCT (Magpie Trial, n = 7927) onderzocht de langetermijneffecten van magnesiumsulfaat toediening bij pre-eclampsie in een cohort vrouwen uit de oorspronkelijke trial (n = 3375) (follow-up 2 jaar) en hun kinderen (follow-up 18 maanden) (Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group 2007). Er werd geen significant verschil gevonden in primaire uitkomstmaten (mortaliteit of niet aangeboren neurosensorische handicaps bij kinderen van moeders die met magnesiumsulfaat werden behandeld, of met placebo (245/1635 versus 233/1648: RR = 1,10, 95%-BI 0,93-1,29). Een subgroepanalyse naar de ernst van de pre-eclampsie toonde consistente resultaten voor alle groepen (Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group 2007). Voor magnesiumsulfaat op foetale indicatie (neuroprotectief effect) bij dreigende vroeggeboorte wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn dreigende vroeggeboorte (NVOG 2011, in afwachting van publicatie).

5.4 Wat zijn de bijwerkingen van magnesiumsulfaat voor het kind?

Antenataal kan magnesiumsulfaat leiden tot een lichte daling in de basale foetale hartfrequentie en een verminderde variabiliteit van deze hartfrequentie. Beide zijn echter klinisch niet van betekenis (Atkinson 1994, Hallak 1999). De gecombineerde data van de vijf genoemde RCT's uit de cochrane review naar het neuroprotectieve effect van magnesiumsulfaat, geven geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op foetale, neonatale mortaliteit. Ook werd er geen significant verschil gezien in beide groepen voor wat betreft aanhoudende respiratoire ondersteuning, intraventriculaire bloedingen, periventriculaire

leukomalacie, apgarscore 5 minuten postpartum onder de 7, neonatale insulten, hypotonie, of zuurstofbehoefte bij een gemiddelde leeftijd van 28 dagen en een gemiddelde zwangerschapsduur van 36 weken (Doyle 2009).

Incidenteel worden bij kinderen van moeders die met magnesiumsulfaat behandeld zijn mogelijk tekenen van hypermagnesiëmie ($Mg > 1,2 \text{ mmol/l}$) gezien. De symptomen treden meestal pas op bij Mg-serumwaarden $> 2,5 \text{ mmol/l}$. Symptomen kunnen zijn: spierzwakte en daardoor minder goed doorademen, sloomheid, flushing en daarbij hypotensie, voedingsproblemen. Meestal zijn deze symptomen gering, zelden ernstig.

In de normale zwangerschap wordt tegen het einde van de zwangerschap 4,5-6 mg magnesium per dag over de placenta getransporteerd door een actief transportmechanisme. Bij iatrogene hypermagnesiëmie is de foetus onbeschermd en kan zijn spiegel dus flink stijgen, hetgeen eventueel gevolgen kan hebben voor het calcium- en parathormoonmetabolisme, met soms een op rachitis gelijkend beeld tot gevolg. Daar staat tegenover dat magnesiumsulfaat neuroprotectief zou kunnen zijn voor m.n. *'very low birth weight'* (VLBW)-prematuren en er zijn in de ruim 25 jaar dat dit middel gebruikt wordt weinig bijwerkingen gerapporteerd (hoofdstuk 11).

Tot voor kort werden doseringen gebruikt van 6 g als oplaaddosis, gevolgd door 2 g/uur als continu-infuus; het huidige beleid is 4 g oplaaddosis gevolgd door 1 g/uur. Bij de oude dosering werden bij de moeder spiegels rond de 2,5-2,6 mmol/l verkregen. Bij een aantal kinderen geboren in de Isala klinieken bleek bij controle van hun spiegel een een-op-eenrelatie te bestaan vlak na de geboorte waardoor spiegels van 2,6 mmol/l werden gemeten. De kinderen waren verminderd actief c.q. reactief met minder goed doorademen, maar hadden geen tensieproblemen. In de weinige artikelen die er over gebruik bij kinderen zijn (Groenendaal 2002, Levene 1995) wordt gestreefd naar een spiegel van dezelfde orde van grootte (2,4-2,5 mmol/l) in een poging om verbetering te bewerkstelligen bij hypoxisch ischemische encefalopathie. In de studie van Levene werd bij een hoge dosering hypotensie waargenomen, (400 mg/kg eenmalig) en er werd ook respiratoire depressie gemeld.

In de periode na de geboorte wordt voor kinderen met persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) ook het gebruik van $MgSO_4$ beschreven in doseringen van 200 mg/kg als oplaaddosis, gevolgd door 50-150 mg/kg/uur met als gewenste spiegels 5-7 mmol/l, maar hier is het effect van verlaging van de (pulmonale) bloeddruk juist gewenst.

Conclusie: met de huidige doseringen bij de moeders lijken er geen aanwijzingen voor risico's bij het kind te zijn, anders dan een voorbijgaande respiratoire depressie.

Tijdsduur behandeling

In de in het voorgaande geciteerde studies werd in het algemeen de behandeling na 24 uur gestaakt. Continuering van de behandeling versus staken na 24 uur is nooit onderzocht. Aangezien vaak na stabilisatie van de bloeddruk en kortdurende magnesiumbehandeling de klinische situatie beduidend verbetert, en de bijwerkingen het maternale welbevinden beïnvloeden, lijkt het rationeel de behandeling na 24 uur te staken, zoals in de boven beschreven studies. Bij opnieuw verslechteren van de PE kan opnieuw gestart worden met magnesiumbehandeling. Bij herhaalde ernstige PE verdient het de voorkeur de zwangerschap te beëindigen.

Contra-indicaties

Gebruik van magnesiumsulfaat is gecontraïndiceerd bij vrouwen met myasthenia gravis. Bovendien dient toediening te worden vermeden bij vrouwen met een bekende hartaandoening (hartfalen, verminderde linker ventrikel functie) of hartgeleidingsstoornis vanwege het negatief inotrope effect. Aangezien magnesiumsulfaat door de nieren wordt uitgescheiden, kunnen vrouwen met een nieraandoening een magnesiumstapeling en daardoor al bij de gebruikelijke onderhoudsdosering toxiciteit ontwikkelen. Er dient bij deze patiënten dus rekening te worden gehouden met de onderhoudsdosering. Als bijwerking van een overdosis magnesiumsulfaat zijn vooral bekend respiratoire depressie/ademstilstand en hypotensie en AV-blok/hartstilstand (in de interne geneeskunde o.a. ook bekend van drenkelingen uit de Dode Zee: deze zee bevat naast veel zout enorm hoge concentraties magnesium). Bij minder hoge dosis kunnen ecg-veranderingen waarneembaar zijn (verlenging PQ-interval en bij hogere dosis verlenging van het QRS-complex)(Agus 1991, Kulick 1988) (zie tabel 5.3).

Voor dosering en streefwaarden zie bijlage.

Conclusies

<i>Niveau 1</i>	Het is aangetoond dat bij vrouwen met eclampsie, behandeling met magnesiumsulfaat gedurende 24 uur het risico op een recidief eclamptisch insult substantieel verlaagt. <i>A1 (Duley 2003)</i>
-----------------	---

<i>Niveau 1</i>	Het is aangetoond dat bij vrouwen met pre-eclampsie, behandeling met magnesiumsulfaat het risico op het ontstaan van een eclamptisch insult halveert.
-----------------	---

	<p>Het <i>number needed to treat</i> om 1 eclamptisch insult te voorkomen door te behandelen met magnesiumsulfaat is:</p> <p><u>Bij ernstige PE</u> 50 (95%-BI 34-100)</p> <p>Bij <u>matige PE</u> 118 (95%-BI 77-255).</p> <p><i>A1 (Duley 2003), A2 (Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group 2002)</i></p>
--	---

Niveau 2	<p><u>Bekende bijwerkingen van magnesiumsulfaat zijn:</u></p> <p>Voor moeder: <i>Flushing</i>, misselijkheid en braken, spierzwakte, respiratoire nood, dorst, hoofdpijn, hypotensie of palpitations of tachycardie, duizeligheid, slaperigheid of verwarring, jeuk of tintelingen en branderigheid en pijn bij de insteekopening/injectieplaats.</p> <p><i>A2 (Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group 2002)</i></p> <p>Voor kind: Met de huidige doseringen bij de moeders lijken er geen aanwijzingen voor risico's op het kind te zijn. Zelden worden symptomen gezien als spierzwakte en voorbijgaande respiratoire depressie en voedingsproblemen.</p>
----------	---

Overwegingen

- Magnesiumsulfaat lijkt veilig voor moeder en kind. De voordelen bij de moeder wegen ruimschoots op tegen de mogelijk geringe en voorbijgaande bijwerkingen bij het kind. Gezien het duidelijke bewijs bestaat er geen twijfel dat een protocol voor het gebruik van magnesiumsulfaat bij (pre-) eclampsie in elke verloskundige afdeling paraat moet zijn en gebruikt dient te worden.
- In de Magpie Trial was bij ernstige en symptomatische pre-eclampsie het *number needed to treat* (NNT) 40 terwijl dit in de gehele groep circa 100 was. Aannemende dat vrijwel alle vrouwen met eclampsie daarvoor pre-eclamptische klachten hebben, kan men er voor kiezen om pas bij klachten te behandelen. Magnesium is wel veilig indien geprotocolleerd toegediend, maar de bijwerkingen zijn aanzienlijk.
- Stabilisatie bij ernstige (pre-)eclampsie bestaat uit toediening van magnesium en behandeling van hypertensie (systolisch ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg). Na eclampsie of niet goed te stabiliseren ernstige PE wordt meestal besloten de graviditeit te beëindigen. Indien na eclampsie goede stabilisatie mogelijk is en de zwangerschapsduur < 30 weken kan overwogen worden af te

wachten tot inwerking van de corticosteroïden, en eventueel langer als de maternale conditie duidelijk verbeterd. In 2011 gaat in Nederland de TOTEM-studie van start. Dit is een gerandomiseerde multicenterstudie waarin onderzocht wordt of bij vrouwen met ernstige pre-eclampsie bij een zwangerschapsduur tussen 28 en 34 weken, gestreefd moet worden naar beëindiging of temporiseren van de zwangerschap (<http://www.studies-obsgyn.nl/totem>).

- Een goede hoge initiële dosering en ook weer op tijd staken van deze behandeling zijn belangrijk voor het voorkomen van complicaties. Uiteraard hoort dit samen te gaan met snelle en adequate behandeling van hypertensie om verdere complicaties te voorkomen. Bij normale nierfunctie, kortdurende behandeling (24 uur) en aanwezig blijven van achilles- of kniepeesreflexen is het bepalen van serumspiegels niet nodig. Bij eclampsie behoort het beëindigen van de zwangerschap na stabilisatie van de moeder overwogen te worden. Bij recidiverende convulsies die niet meer reageren op magnesiumsulfaat kan anesthesie met intubatie uitkomst bieden, maar forse hypertensie tijdens intubatie dient vermeden te worden. De stollingsstatus van de moeder moet hierbij ook niet vergeten worden.
- De patiëntenfocusgroep geeft aan dat informatievoorziening rondom de medicatie over het algemeen summier is en wordt gebracht vanuit wetenschappelijk oogpunt. Zoals eerder genoemd, is er meer behoefte aan informatievoorziening gericht op de patiënt. Patiënten beseffen dat de medicatie nodig is, maar zouden wel graag goed geïnformeerd zijn. Er is goede ervaring met informatie op schrift, bijvoorbeeld ook over de medicatie en bijwerkingen.

Aanbevelingen

Bij behandeling van eclampsie is magnesiumsulfaat het middel van eerste keus.

Vrouwen met een ernstige PE behoren behandeld te worden met magnesiumsulfaat om de kans op een eclamptisch insult te verminderen.

Bij matige PE kan behandeling met magnesiumsulfaat overwogen worden.

Moeders die behandeld worden met magnesiumsulfaat dienen gezien de bijwerkingen geprotocolleerd gecontroleerd te worden.

Zie bijlagen voor extra informatie over uitgevoerde trials (bijlage 1 tabel 5.1), over de dosering en gebruik van magnesiumsulfaat (bijlage 1 tabel 5.2), en over de bloedspiegels bij gebruik van magnesiumsulfaat (bijlage 1 tabel 5.3).

Literatuur

- ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Apr;77(1):67-75.
- Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991;53:299-307.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jun 1;359(9321):1877-90.
- Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ, Jr. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 1994 Jun;83(6):967-70.
- Collaborative Eclampsia Trial. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995 Jun 10;345(8963):1455-63.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
- Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000025.
- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005548.
- Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000127.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001449.
- Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin Evid (Online)* 2008;2008.
- Groenendaal F, Rademaker CM, Toet MC, de Vries LS. Effects of magnesium sulphate on amplitude-integrated continuous EEG in asphyxiated term neonates. *Acta Paediatr* 2002;91(10):1073-7.
- Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, Hassan S, Blackwell SC, Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1122-7.
- Kulick DL, Hong R, Ryzen E, Rude RK, Rubin JN, Elkayam U, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988 Feb;115(2):367-73.

Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995 Nov;73(3):F174-F177.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Richtlijnen NVOG 2005 Available from: URL: http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina = /richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62 = 75&fSelectedSub = 62&fSelectedParent = 75

NICE guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy.

RCOG guideline. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006 Available from: URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT10aManagementPreeclampsia2006.pdf>

Simon J, Gray A, Duley L. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *BJOG* 2006 Feb;113(2):144-51.

SOGC guideline. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy.

SOMANZ guideline. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 Jun;49(3):242-6.

Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007 Mar;114(3):300-9.

Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007 Mar;114(3):289-99.

HOOFDSTUK 6 Counselen van de neonatale prognose

Uitgangsvragen

- 6.1 Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn/groei?
- 6.2 Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden?
- 6.3 Door wie dient de informatie verstrekt te worden?

Inleiding

Eerst willen we opmerken: dat de counseling zowel kan gelden voor iatrogene als voor spontane vroeggeboorte.

De consequenties van een vroeggeboorte kunnen zeer groot zijn, zowel voor het kind als voor de ouders. De prognose van te vroeg geboren kinderen is de laatste twee decennia verbeterd. Deze verbetering wordt toegeschreven aan veranderingen in de perinatale zorg. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn regionalisatie van de zorg voor hoogrisicozwangerschappen, antenatale toediening van corticosteroiden, verbeterde beademingstechnieken, toediening van surfactant en meer geavanceerde monitoring van vitale parameters.

Antenatale besluitvorming rondom het beleid bij een vroeg geboren kind vereist daarom zorgvuldige en eenduidige informatievoorziening door de betrokken zorgverleners aan ouders. In dit hoofdstuk worden de volgende vragen behandeld: welke informatie dient verstrekt te worden aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn? Op welk moment dient deze informatie verstrekt te worden, en door wie?

Om antwoord te geven op deze vragen is eerst gezocht naar bestaande internationale richtlijnen, en vervolgens naar literatuur in zoekdatabases (Cochrane Library, PubMed). Bovendien werd een patiëntenfocusgroep georganiseerd om de patiëntenperspectieven te integreren met de literatuur en werd expert opinion verkregen van de werkgroepleden, en gegevens uit de database van de Stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN). Voor de prognose van extreem prematuur geboren kinderen (voor 26 weken amenorroeduur) verwijzen wij naar de multidisciplinaire richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ (NVOG & NVK 2010).

Tot slot wordt de lezer er op geattendeerd dat dit hoofdstuk in grote mate overeenkomt met het hoofdstuk “Counselen van de neonatale prognose” van de multidisciplinair opgestelde richtlijn Dreigende vroeggeboorte (www.nvog.nl).

6.1 Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn/groei?

Overleven zonder ernstige handicap

Bij een verwachte vroeggeboorte behoort informatie over de prognose van het kind aan de ouders verstrekt te worden. Het gaat bijvoorbeeld om de kans op sterfte of overleving, de kans op overleving met ernstige handicap, lichte handicap of zonder handicap. Bij het gebruik van deze termen is het van belang dat het voor de ouders duidelijk is wat onder ernstige of lichte handicap wordt verstaan. De domeinen van ontwikkeling waarin zich een handicap kan voordoen, zijn: motoriek (bijvoorbeeld cerebrale parese (CP)), gehoor, visus, cognitieve ontwikkeling, gedragsproblemen en psychosociaal functioneren.

In de talrijke nationale en internationale publicaties betreffende uitkomst na vroeggeboorte worden veel verschillende testen gebruikt om de verschillende domeinen van ontwikkeling te kwantificeren (Van Baar 2000). De Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID; Bayley 2006; San Antonio) is op dit moment de beste en meest algemeen aanvaarde ontwikkelingstest voor jongere kinderen (van 4-5 jaar). De BSID wordt op grote schaal gebruikt in de follow-up van ex-prematuuren voor de kwantificatie van motorische (Psychomotor Development Index; PDI) en mentale (Mental Development Index; MDI) ontwikkeling.

Definities van de ernst van de handicap zijn niet eenduidig en maken vergelijking moeilijk. Er worden voor de diagnose ernstige handicap vaak verschillende classificaties en definities gebruikt. De classificatie van de EpiCure-studiegroep wordt veel gebruikt (Marlow 2005). In deze studie wordt gesproken van ernstige handicaps als het kind naar alle waarschijnlijkheid in hoge mate afhankelijk wordt van zorg van anderen, bij cerebrale parese, een IQ van meer dan 3 SD onder het gemiddelde, doofheid en blindheid. Lichte handicaps worden hierin gedefinieerd als minder ernstige motorische afwijkingen, visusproblemen (geen blindheid) en gehoorsverlies waarvoor hulpmiddel noodzakelijk is en een ontwikkelingsachterstand van minder dan 2 SD onder het gemiddelde. De combinatie van enkele handicaps uit verschillende domeinen kan ernstige gevolgen hebben voor het functioneren op latere leeftijd.

Literatuur

Recentelijk werd een systematische review van cohorten uit Europa met uitkomsten na prematuriteit gepubliceerd (Milligan 2010). In deze meta-analyse zijn de mortaliteit en percentages ernstige handicap van alle Europese cohorten van de afgelopen 25 jaar weergegeven (*tabel*). Alle studies vonden dat de zwangerschapsduur de sterkste voorspeller is voor mortaliteit. Het geboortegewicht is ook een sterke

voorspeller voor mortaliteit. Studies die de mortaliteit over tijd vergeleken, zagen een afname van mortaliteit per zwangerschapsduur, behalve bij de immaturren onder de 24 weken.

Alle studies rapporteren meer cerebrale parese (CP) in de groep van ernstig prematuren ($AD \leq 32$ weken) in vergelijking met de normale atermen populatie. De incidentie van spasticiteit varieert van 6 tot 9% onder de 32 weken, maar is 16-28% onder de 26 weken. De incidentie van spasticiteit is toegenomen bij groeigeretardeerde kinderen. Ontwikkelingsachterstand wordt evidenter bij toename van de kalenderleeftijd. Prematuren hebben vaker een taalachterstand in vergelijking met hun controle. Significante gehoor- (1-2%) en visusstoornissen (10-2%) zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur, de incidentie is vergelijkbaar in de verschillende cohorten. Gedragsproblemen en problemen met sociale adaptatie komen frequenter voor bij ernstig premature kinderen in vergelijking met controlepersonen.

Een meta-analyse van 3 verschillende motorische functietests bij ernstig premature ($AD \leq 32$ weken) en pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht (≤ 1500 g) geeft duidelijk bewijs voor substantiële motorische ontwikkelingsachterstand bij ernstige premature en *very low birth weight infants* (VLBW) t.o.v. atermen leeftijdsgenoten (*peers*) (De Kievit 2009). Ex-prematuren blijven gemiddeld 0,57-0,88 SD achter t.o.v. hun aterm geboren leeftijdsgenoten. De gebruikt motorische functietests: BSID II, de Movement Assessment Battery for Children (MABC) en de Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP) zijn consistent wat betreft die bevindingen.

Inceptiecohorten van voldoende kwaliteit met $> 80\%$ follow-up zijn beschreven, zowel in internationale literatuur: EpiBel (Wood 2005), EpiCure (Marlow 2005), EpiPage (Charkaluk 2010), MOSAIC (Draper 2009); als in nationale literatuur: POPS 1983 (Hille 2008; Walther 2000), LFUPP 1996-1997 (Rijken 2007; Stoelhorst 2003).

Er is geen systematische review van retrospectieve historische cohorten met consistentie (homogeniteit) van de afzonderlijke resultaten. Retrospectieve historische cohorten van voldoende kwaliteit zijn in de nationale en internationale literatuur beschikbaar. Het lijkt niet zinvol een search te doen naar een review van retrospectieve historische cohorten gezien de verwachte heterogeniteit van de verschillende onderzoeken.

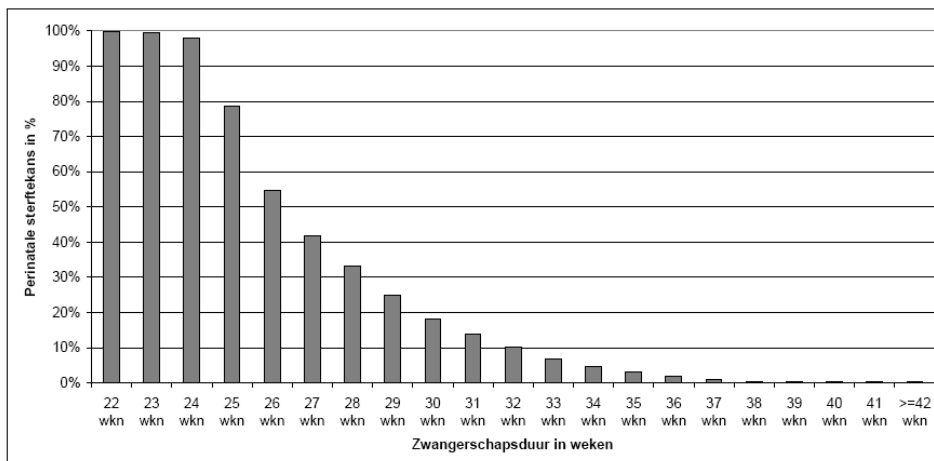
Het vergelijken van langetermijntkomsten in historische cohorten geeft aan dat, door verbetering van de perinatale behandeling, weliswaar de mortaliteit is gedaald, maar dat deze verbetering wel heeft geleid tot een significante morbiditeit (Stoelhorst 2005). Mortaliteit, kortetermijnmorbiditeit en langetermijntkomsten zijn vooral afkomstig uit onderzoeken met historische cohorten (EpiBel, EpiCure,

EpiPage). Een meta-analyse van Aarnoudse-Moens laat zien dat ernstig prematuren en pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht een matige tot ernstige achterstand vertonen in academische prestaties, aandachtsproblemen, internaliserende gedragsproblemen en zwakke executieve functie (cognitieve controle)(Aarnoudse-Moens 2009).

Recentelijk verschijnen er meer publicaties over de uitkomsten van de matig prematuren (AD 32-36 weken). Opvallend is dat deze groep op latere leeftijd meer hinder ondervindt van cognitieve en emotionele regulatiestoornissen. Leerproblemen, een iets lager IQ en aandachts- en gedragsproblemen worden vaker gezien in vergelijking met aterm geboren leeftijdsgenoten. De matig prematuren volgen 2 x zo vaak speciaal onderwijs als de gemiddelde Nederlands populatie (Van Baar 2009).

Landelijke registratie (PRN-LNR-database). De Landelijke Neonatologie Registratie (LNR) bevat data over mortaliteit en perinatale morbiditeit van de 10 neonatale intensive-care-units (NICU's) en ongeveer 61 van de 100 Nederlandse kindergeneeskundeafdelingen.

Fig. 6.1 Perinatale sterftetekans (per 1000) naar zwangerschapsduur (bron: PRN 2000-2006; n = 1.257.026; Bonsel 2009)



De werkgroep van de richtlijn 'Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte' heeft zich gebogen over de vraag op basis van welke factoren deze risico-inschatting gemaakt zou moeten worden en is van mening dat, naast de amenorroeduur, ook individuele prognostische factoren (zoals geslacht, etnische afkomst, gewicht en infectie) dienen te worden meegenomen bij de counseling (NVOG & NVK 2010). Ze kunnen een rol spelen in het perinatologisch beleid, waarbij echter de beperking in acht genomen moet worden dat tot op heden niet vaststaat welk gewicht aan individuele prognostische factoren toegekend moet worden, omdat deze nooit zijn geëvalueerd in de Nederlandse praktijkvoering.

Voor beleid ten aanzien van extreme vroeggeboorte wordt verwezen naar de richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’.

Het counselingsgesprek

De omvang en de inhoud van de counseling dienen aan te sluiten bij de situatie en ouders. Ten minste de prognose en meest voorkomende problemen dienen aan bod te komen bij de counseling. Overige punten die, rekening houdend met patiënt en situatie, van belang zijn om te bespreken zijn:

- de opvang
- het beloop van de neonatale periode (opname NICU)
- prognose wat betreft sterfte (zie tabel 6.1)
- mogelijke morbiditeit en de mogelijke complicaties van prematuriteit
 - o Longonrijpheid – surfactant – beademing - CPAP
 - o Parenterale voeding – voordeel borstvoeding
 - o Infecties
- Langetermijntoekomst (risico op matige of ernstige handicaps)
- Het risico op overplaatsing bij plaatsgebrek op de NICU

Tabel 6.1 Kans op neonatale sterfte tot 28 dagen na de geboorte per 1000 levend geboren kind zonder congenitale afwijkingen uitgezet naar zwangerschapsduur (AD) (bron: PRN-database 2000-2007)

AD (weken)	Totale neonatale sterfte (in ‰)	neonatale sterfte (in ‰) eenlingen	neonatale sterfte (in ‰) meerlingen
25	533	551	498
26	232	245	205
27	152	161	134
28	89	97	70
29	49	50	45
30	28	31	20
31	16	19	12
32	9,2	12	4,2
33	7,9	9,1	5,3
34	4,4	4,7	3,8
35	3,7	3,8	3,3
36	2,2	2,3	1,9

6.2 Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden? (Expert opinion)

De counseling wordt verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is en er een rustig moment is en beide ouders aanwezig zijn die de informatie ook kunnen ontvangen.

In acute situaties kan soms informatieverstrekking plaatsvinden, maar deze dient dan beperkt te worden tot hoofdpunten.

6.3 Door wie dient de informatie verstrekt te worden? (Expert opinion)

Door wie de counseling wordt verricht, is afhankelijk van zwangerschapsduur, gewicht en eventueel bijkomende problemen.

- Indien tertiaire zorg voor het kind nodig is (< 32 weken en/of < 1200 g) wordt de counseling verricht door de neonatoloog (bij voorkeur met gynaecoloog-perinatoloog).
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts (neonatoloog) of gynaecoloog (perinatoloog).
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij wegens bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

Conclusies

Niveau 4	<p>De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte het van belang is dat de toekomstige ouders adequaat worden geïnformeerd over het beloop en de prognose van het kind.</p> <p><i>Bewijskrachtniveau: consensus werkgroep</i></p>
-----------------	--

Overwegingen

Kwaliteit van de evidence

- Gezien de grote veranderingen in de perinatologie van de afgelopen decennia zijn vooral langetermijntuitkomsten van cohorten van decennia geleden slechts gedeeltelijk bruikbaar. Nederlands grootste cohort (POPS 1983) stamt uit het tijdperk van voor de antenatale steroïden en surfactant. Langetermijntuitkomsten van dit cohort zijn nu beschikbaar, maar stammen uit een tijd dat de behandeling bij dreigende vroeggeboorte wezenlijk anders was dan de huidige zorgstandaard. Definities van ziektebeelden zijn over de tijd veranderd. Hierdoor is bijvoorbeeld de incidentie van BPD niet zomaar vergelijkbaar tussen de verschillende cohorten (Coalson 2006).

- De mogelijkheid om uitkomsten van de verschillende studies te vergelijken is beperkt door verschillen in zwangerschapsduur in de cohorten, het ontbreken van zwangerschapsduurspecifieke follow-up en de verschillende kalenderleeftijden waarop de populatie getest werd.
- Hack et al. melden echter dat de veelgebruikte BSID een slechte voorspellende waarde heeft op schoolleeftijd (Hack 2005). Westera et al. meten een verschil in uitkomst in zowel MDI als PDI tussen de Nederlandse en Amerikaanse versie van de BSID II binnen een en hetzelfde cohort (Westera 2008). Dit impliceert dat er lokaal valide normaalwaardes dienen te zijn om gepoolde BSID-scores in een meta-analyse te verwerken.
- De MOSAIC-studie onderschrijft de problemen om de uitkomsten in de verschillende populaties te vergelijken. De gezondheidszorg in de onderzochte landen laat wezenlijke verschillen zien wat betreft service, infrastructuur en medisch inhoudelijk beleid.
- Bovendien zijn de gegevens uit de internationale onderzoeken niet te extrapoleren naar de huidige situatie op de Nederlandse NICU's. Zo geven verschillen in 'end of life decisions' een andere incidentie van sterfte en morbiditeit (Verhagen 2010).
- De commissie kwam op basis van het voorgaande tot de conclusie dat het vervaardigen van een systematische review van inceptiecohorten en/of historische cohorten niet haalbaar is. De beschikbare reviews zijn van methodologisch matige kwaliteit. De commissie is van mening dat de afzonderlijke onderzoeksresultaten heterogeen zijn en niet zonder meer te poolen tot een systematisch review van voldoende kwaliteit.
- De werkgroep adviseert dat een tabel wordt opgesteld waarin minimaal gegevens worden gepubliceerd over mortaliteit en het risico op handicaps of handicapvrije overleving, uitgezet per week van de zwangerschap. Deze tabel kan ouders extra informatie bieden. Een aanzet voor de tabel wordt weergegeven in bijlage 1. Er is voor gekozen om deze tabel te baseren op recente Nederlandse gegevens uit de perinatale regionale database, gezien het feit dat er grote variatie is in internationale, veelal gedateerde, uitkomsten. Helaas waren er in de PRN geen data beschikbaar over de kans op handicaps of handicapvrije overleving.

Klinische toepassing

- De commissie is van mening dat veel gegevens over mortaliteit en morbiditeit in de beschikbare literatuur alleen geen goede afspiegeling kunnen geven van de te schetsen prognose tijdens een antenataal counselinggesprek. Voor het vervaardigen van een tabel ten behoeve van de antenatale counseling met mortaliteit per zwangerschapsduur werd gebruikgemaakt van de gegevens uit de landelijke PRN-database (zie tabel 6.1 in de bijlage). De grote spreiding in deze getallen werd

geaccepteerd. Er werd aanvullend expert opinion ingewonnen bij de werkgroep Landelijke Neonatale Follow-up (LNF).

- Bij counseling gaat het expliciet over wederzijdse informatie-uitwisseling, waarin de wensen van ouders een belangrijke rol spelen. Er zou meer aandacht mogen zijn voor de inbreng en eigen verantwoordelijkheid van ouders. Bijvoorbeeld door doorlopend aandacht te hebben voor verwachtingen, behoeften en wensen van ouders, de zorg voor henzelf en hun kind en de begeleiding door zorgverleners en dit vervolgens te integreren in het beleid.
- Uit de patiëntenfocusgroepbijeenkomst die in het kader van deze richtlijn georganiseerd werd in samenwerking met de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen en de Stichting HELLP, kwam naar voren dat ouders vooral eenduidige heldere informatie wensen over de prognose van hun kind, op het moment dat zij er klaar voor zijn, en bij voorkeur gegeven door een neonatoloog. Bij verwachte vroeggeboorte tussen 32 en 35 weken geven patiënten aan een gesprek met de kinderarts zeer op prijs te stellen. Ook geven zij aan dat de houding van de zorgverlener van belang is: 'Het zou al veel schelen als een arts de tijd neemt en dit bijv. laat merken door een stoel te pakken.' Deze focusgroep bestond zowel uit patiënten met een iatrogene als met een spontane vroeggeboorte. Zorgverleners ervaren dat adequate counseling of informatievoorziening voorafgaand aan de vroeggeboorte van voordeel is bij de opvang van de pasgeborene aangezien de zorgverleners rekening kunnen houden met de opvattingen van de ouders bij uitvoering van hun beleid en het de ouders in de gelegenheid stelt om beter te kunnen anticiperen op wat gaat komen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte toekomstige ouders eenduidig en zorgvuldig geïnformeerd behoren te worden over de prognose van het kind, en dat deze counseling moet worden toegespitst op de betreffende ouders.

De werkgroep heeft het volgende advies betreffende counseling:

- Bij een zwangerschapsduur < 32 weken en/of geschat gewicht < 1200 g wordt de counseling verricht door de kinderarts-neonatoloog, bij voorkeur gezamenlijk met gynaecoloog-perinatoloog.
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts of gynaecoloog.
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij door bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

De werkgroep is van mening dat de counseling behoort te worden verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is. Beide ouders behoren hierbij betrokken te worden en er behoort voldoende tijd uitgetrokken te worden om de informatie begrijpelijk te maken. In acute situaties kan informatieverstrekking beperkt worden tot hoofdpunten.

De werkgroep is van mening dat het van belang is om in de regio afspraken te maken over informatievoorziening aan ouders door de verschillende zorgverleners in geval van een dreigende vroeggeboorte.

Literatuur

- Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):717-28.
- Baar AL van, den Ouden AL, Kollé LAA. Ontwikkeling van kinderen met perinatale risicofactoren: theoretische achtergrond, literatuurgegevensen implementatie in de praktijk. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2000; 68(6):210-216.
- Baar AL van, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):251-7.
- Bailey, N. (2006). *Bailey scales of infant and toddler development—Third edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, Inc.
- Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr* 2010 May;99(5):684-9.
- Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):179-84.
- de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009 Nov 25;302(20):2235-42.
- Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 May;94(3):F158-F163.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005 Aug;116(2):333-41.

- Hille ET, Dorrepaal C, Perenboom R, Gravenhorst JB, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Social lifestyle, risk-taking behavior, and psychopathology in young adults born very preterm or with a very low birthweight. *J Pediatr* 2008 Jun;152(6):793-800, 800.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005 Jan 6;352(1):9-19.
- Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 Jul;95(4):F234-F240.
- NVOG, NVK. Richtlijn perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte 2010.
<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/RichtlijnPerinataalbeleidbijextremvroeggeboo.aspx> Geraadpleegd op 10 november 2010.
- Rijken M, Wit JM, Le CS, Veen S. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev* 2007 Aug;83(8):527-34.
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, van Zwieten PH, Feenstra J, Zwinderman AH, et al. Developmental outcome at 18 and 24 months of age in very preterm children: a cohort study from 1996 to 1997. *Early Hum Dev* 2003 Jun;72(2):83-95.
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005 Feb;115(2):396-405.
- Verhagen AA, Janvier A, Leuthner SR, Andrews B, Lagatta J, Bos AF, et al. Categorizing neonatal deaths: a cross-cultural study in the United States, Canada, and The Netherlands. *J Pediatr* 2010 Jan;156(1):33-7.
- Walther FJ, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP. Looking back in time: outcome of a national cohort of very preterm infants born in The Netherlands in 1983. *Early Hum Dev* 2000 Sep;59(3):175-91.
- Westera JJ, Houtzager BA, Overdiek B, van Wassenaer AG. Applying Dutch and US versions of the BSID-II in Dutch children born preterm leads to different outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2008 Jun;50(6):445-9.
- Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Mar;90(2):F134-F140,

Bijlage 1 Figuren en tabellen uit de hoofdstukken

Tabel 3.1 Overzicht van in Nederland gebruikte antihypertensiva (bron: NVOG-richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap 2005)

medicament	type	dosering	werking	Halfwaarde tijd	veilig in 1e trim	bijwerkingen	Lactatie	Bijzonderheden
methyldopa	α_2 -receptoragonist	2-3 x 250-1000 mg	na 3-4 uur, max. na 4-6 uur	20 uur	ja	sedatie (meestal tijdelijk), hoofdpijn, depressie	ja	niet bij leverziekte
nifedipine	calciumantagonist	2 x 10-40 mg retard 1 x 30-90 mg oros	na 1 uur na 2-4 uur	6-11 uur 24 uur	Waar-schijnlijk	hoofdpijn, misselijkheid, blozen, perifeer oedeem	ja	capsules in principe niet gebruiken wegens gevaar hypotensie
labetalol	α_1 - en β -receptor-antagonist	oraal 3 x 50 - 3 x 200 mg	oraal na 1-4 uur	4-6 uur, korter in graviditeit	Waar-schijnlijk	blozen, misselijkheid, braken	ja	bij hoge i.v. dosering neonatale bradycardie en hypotensie, m.n. vroeg preterm
ketanserine	serotonineantagonist met zwakke α_1 -receptorblokkade	start 5 mg bolus en 4 mg/uur, ophogen met bolus 5 mg en infuus 2 mg/uur meer tot max 14 mg/uur	i.v. na 1-3 min.,	13-18 uur	Waar-schijnlijk	zelden: droge mond, hoofdpijn, duizeligheid	nee?	ecg voor toediening i.v.m. mogelijke QT-tijdverlenging
nicardipine	calciumantagonist			oraal 1-12 uur		hoofdpijn, hypotensie, tachycardie, palpitations, supraventriculaire aritmieën, blozen, oedeem onderste ledematen, duizeligheid	nee?	niet bij ernstige aortastenose. hypotensie, shock of compensatoire hypertensie

Tabel 5.1 Magnesiumsulfaat voor eclampsie; (a) maternale uitkomsten; (b) foetale uitkomsten (bron: NICE-richtlijn Hypertension and pregnancy)

Table 10.1a Magnesium sulphate for eclampsia (maternal outcomes)

Maternal outcomes	Evidence	Maternal death	Recurrence of convulsions	Admission to ICU	Coma > 24 hrs	Respiratory depression	Pulmonary oedema	Pneumonia	Mechanical ventilation	Renal failure	Stroke	HELLP syndrome	Placental abruption	Cardiac arrest
MgSO ₄ versus diazepam [EL 1++]	Cochrane review ¹⁵⁹ 7RCTs, N=1441	6RCTs, N=1336; RR=0.59 (0.37 - 0.94)	7RCTs, N=1441; RR=0.44 (0.34 - 0.57)	2RCTs, N=974; RR=0.80 (0.60 - 1.08)	-	3RCTs, N=1025; RR=0.86 (0.57 - 1.30)	2RCTs, N=974; RR=0.99 (0.39 - 2.55)	4RCTs, N=1125; RR=0.64 (0.31 - 1.33)	3RCTs, N=1025; RR=0.73 (0.45 - 1.18)	4RCTs, N=1125; RR=0.87 (0.54 - 1.39)	3RCTs, N=1025; RR=0.64 (0.33 - 1.23)	-	-	3RCTs, N=1025; RR=0.94 (0.47 - 1.88)
MgSO ₄ versus phenytoin [EL 1++]	Cochrane review ¹⁶⁰ 6RCTs, N=897	2RCTs, N=797; RR=0.50 (0.24 - 1.05)	5RCTs, N=895; RR=0.31 (0.20 - 0.47)	1RCT, N=775; RR=0.67 (0.50 - 0.89)	-	1RCT, N=775; RR=0.71 (0.46 - 1.09)	2RCTs, N=825; RR=1.00 (0.47 - 2.10)	1RCT, N=775; RR=0.44 (0.24 - 0.79)	1RCT, N=775; RR=0.66 (0.49 - 0.90)	2RCTs, N=825; RR=1.48 (0.94 - 2.32)	1RCT, N=775; RR=0.54 (0.20 - 1.46)	-	-	1RCT, N=775; RR=1.16 (0.39 - 3.43)
MgSO ₄ versus cocktail [EL 1++]	Cochrane review ¹⁶¹ 2RCTs, N=199	-	2RCTs, N=199; RR=0.09 (0.03 - 0.24)	-	1RCT, N=108; RR=0.04 (0.00 - 0.74)	2RCT, N=198; RR=0.12 (0.02 - 0.91)	-	1RCT, N=108; RR=0.10 (0.01 - 0.76)	1RCT, N=90; RR=0.20 (0.01 - 4.05)	1RCT, N=108; RR=0.22 (0.01 - 4.54)	1RCT, N=108; RR=0.22 (0.01 - 4.54)	1RCT, N=108; RR=3.35 (0.14 - 80.36)	1RCT, N=108; RR=0.64 (0.20 - 3.57)	1RCT, N=108; RR=0.22 (0.01 - 4.54)

Shaded cells indicate significant effects (at the 5% level)

Table 10.1b. Magnesium sulphate for eclampsia (fetal outcomes)

Fetal Outcomes	Evidence	Death of fetus or infant			Utilisation of SCBU		Death in SCBU > 7days	Intubation at place of birth	Apgar score	
		Stillbirth	Perinatal death	Neonatal death	Admission	Stay > 7 days			<7 at 1-min	<7 at 5-min
MgSO ₄ versus diazepam [EL 1++]	Cochrane review ¹⁵⁹ 7RCTs, N=1441	4 RCTs, N=756; RR=0.89 (0.63 - 1.26)	3 RCTs, N=745; RR=1.04 (0.80 - 1.36)	3 RCTs, N=716; RR=1.34 (0.84 - 2.14)	3 RCTs, N=631; RR=0.90 (0.78 - 1.04)	3 RCTs, N=631; RR=0.66 (0.46 - 0.95)	2 RCTs, N=718; RR=0.95 (0.77 - 1.16)	2 RCTs, N=591; RR=0.67 (0.45 - 1.00)	2 RCTs, N=597; RR=0.75 (0.65 - 0.87)	2 RCTs, N=597; RR=0.72 (0.55 - 0.94)
MgSO ₄ versus phenytoin [EL 1++]	Cochrane review ¹⁶⁰ 6RCTs, N=897	2RCTs, N=665; RR=0.83(0.61- 1.13)	2RCTs, N=665; RR=0.85, 95% CI 0.67 to 1.09	2 RCTs, N=665; RR=0.95 (0.59 - 1.53)	1 RCT, N=518; RR=0.73 (0.58 - 0.91)	1 RCT, N=518; RR=0.53 (0.33 - 0.86)	1 RCT, N=643; RR=0.77 (0.63 - 0.95)		1 RCT, N=518; RR=0.78 (0.66 - 0.93)	1 RCT, N=518; RR=0.86 (0.52 - 1.43)
MgSO ₄ versus cocktail [EL 1++]	Cochrane review ¹⁶¹ 2RCTs, N=199	2RCTs, N=177; RR=0.55 (0.26 - 1.16)	Fetal or infant death 2 RCTs, N=177; RR=0.45 (0.26 - 0.79)	2 RCTs, N=183; RR=0.39 (0.14 - 1.06)						

Shaded cells indicate significant effects (at the 5% level)

Tabel 5.2 Dosering magnesiumsulfaat voor voorkomen van eclamptisch insult (Magpie 2002, Chames 2002)

	Dosering	Tijd
Oplaaddosering	4-6 g = 20-30 ml	in 10-30 min
Onderhoudsdosering	1 g = 5 ml	in 60 min
Bij herhaald insult extra (maximaal 2 x)	2 g = 10 ml	in 5 min

Bij het volgen van dit schema, het stoppen van de behandeling na 24 uur en een normale nierfunctie bestaat er geen noodzaak tot bepaling van bloedspiegels (Oplossing : 20% magnesiumsulfaat, intraveneus toedienen met infuus pomp)

In zeldzame gevallen blijven insulten optreden ondanks adequate behandeling met magnesiumsulfaat. Wegens gevaar van ademhalingsdepressie wordt afgeraden om, nadat tweemaal een extra bolus van 2 g is gegeven, de toediening van magnesiumsulfaat nog meer te verhogen als de bloedspiegel onbekend is. Aanvullende bloeddrukverlaging kan noodzakelijk zijn. Eventueel kan lorazepam 4 mg langzaam i.v. gegeven worden, of kan patiënte verder gesedeerd en geïntubeerd worden.

- In principe kan na 24 uur de toediening van magnesiumsulfaat gestaakt worden.
- Bij overdosering 10 ml calciumlevulaat of calciumgluconaat (= 1 g) in 5 minuten intraveneus.
- Bij behandeling volgens het standaardschema en adequate urineproductie is controle van de bloedspiegel niet noodzakelijk.

Tabel 5.3 Aanbevolen en toxische bloedspiegels magnesiumsulfaat (bron: Richtlijn hypertensie NVOG)

<p><i>Bloedspiegels</i></p> <p>aanbevolen waarde:</p> <p>2-3 mmol/l</p> <p>bij intoxicatie:</p> <p>2,5-5,0 mmol/l: ecg-veranderingen (PQ-intervalverlenging, verbreding QRS-complex)</p> <p>4-5 mmol/l: verdwijnen patellareflex</p> <p>ca. 6,5 mmol/l: ademhalingsdepressie</p> <p>ca. 13 mmol/l: hartstilstand</p>

Bijlage 2 Verslag patiëntenfocusgroep ‘Hypertensieve aandoeningen’

In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroepgesprek van 17 april 2010 uitgelicht.

Doel van het focusgroepgesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen, die een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap hebben, patiënt gericht kan.

Deelnemers aan het focusgroepgesprek

In samenwerking met de stichting HELLP, een patiëntenvereniging specifiek voor deze doelgroep, werden deelnemers benaderd en geselecteerd. Alleen patiënten bij wie de bevalling minder dan 5 jaar geleden had plaatsgevonden, werden geïnccludeerd. Er namen in totaal 7 vrouwen deel, van wie er 6 het HELLP-syndroom hadden gehad, en 1 pre-eclampsie. Ten tijde van het gesprek was één vrouw (opnieuw) zwanger.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken: de begeleiding in de vroege zwangerschap, het moment waarop bekend werd dat sprake was van een hypertensieve aandoening, de verdere zwangerschapsbegeleiding, de partus, het kraambed en de nazorg. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten, voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Informatievoorziening in de vroege zwangerschap (voor optreden van klachten)

1. Informatievoorziening over de ernstige gevolgen die hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap kunnen hebben.
 - a. Het merendeel van de deelnemers geeft aan dat zij, voordat de problemen waren opgetreden, niet van de verloskundige hadden gehoord wat (alarm)symptomen waren van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. De meesten hadden dit toch graag al in een eerder stadium (rond 20 weken) vernomen, zodat ze de klachten hadden kunnen herkennen. Er wordt bediscussieerd dat deze informatieverstrekking niet moet leiden tot onnodige ongerustheid.

b. Deelnemers geven aan dat zij van de zorgverlener verwachten dat zij al vanaf het begin van de zwangerschap oplettend zijn ten aanzien van aanwezige risicofactoren van een patiënt voor het ontwikkelen van een hypertensieve aandoening in de zwangerschap.

2. Een aantal deelnemers is op de hoogte van de blocnotejes met de alarmsymptomen van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap, die sinds enkele maanden worden verspreid door de stichting HELLP, NVOG en KNOV. Zij vinden dit een goed initiatief. Een deelnemer heeft de ervaring dat de verloskundige bij haar praktijk hier niet aan mee wilde werken omdat zij het te confronterend zou vinden voor de patiënten.

3.

De eerste klachten

4. De eerste uitingen van de hypertensieve aandoening waren voor iedereen verschillend. Genoemd worden vooral hoge bloeddruk zonder klachten (toevallig bij controle), sterretjes zien, hoofd- en buikpijn, erge buikpijn met bandgevoel en braken. Deelnemers met klachten hadden dit in sommige gevallen al eerder aangegeven aan de verloskundige, waarbij de klacht niet direct herkend werd (bijv. doordat de bloeddruk de dag ervoor nog goed was).

a. De deelnemers benoemen dat het belangrijk is dat verloskundigen/overige zorgverleners goed op de hoogte zijn van alarmsymptomen, alert zijn, doorvragen en laagdrempelig verwijzen.

5. Opgemerkt wordt dat patiënten zelf ook vaak de neiging hebben om klachten te bagatelliseren ('je wilt niet zeuren'): 'dit straal je ook uit naar behandelaar die een besluit moet maken o.b.v. de input die jij geeft.' Deelnemers vinden het belangrijk dat de zorgverlener zich dat realiseert en dus doorvraagt.

De verdere begeleiding van de zwangerschap

6. Niet bij alle consulten werd proteïnurie of labonderzoek bepaald (deelnemer had bij ondergrens van 90 mmHg toch HELLP ontwikkeld).

7. Meer tijd voor informatievoorziening ('Al is het maar 10 minuten') wanneer de diagnose wordt gesteld, om uit te leggen in wat voor situatie je als patiënt terecht bent gekomen en wat de risico's zijn. Vooral omdat de meeste vrouwen zich helemaal niet ziek voelen, maar er wel gezegd wordt dat ze heel ziek zijn. Dit geeft veel onrust. De uitleg zou helder en rustig verstrekt moeten worden aan zowel patiënt als partner.

a. Op de vraag wie dit zou moeten doen, wordt in eerste instantie wisselend gereageerd. De gynaecoloog is vaak druk, dus misschien zou er iemand voor vrijgemaakt kunnen worden, zoals een verpleegkundige. Na enige discussie is er eenduidigheid: de deelnemers geven de absolute voorkeur aan de directe zorgverlener door wie ze ook in het verdere traject begeleid zullen worden (bij voorkeur de gynaecoloog).

- b. Gedoseerde informatievoorziening, gegeven op het moment dat het voor de betreffende patiënt goed begrijpelijk is.
- c. Frequent herhalen van informatie.
- d. Vaste zorgverleners om naar te vragen. Het wordt steeds lastiger om te concentreren met alle medicatie, structuur is dan belangrijk
- e. 'Partner is vaak ogen en oren' van patiënt, en ook voor de partner is het heel heftig. Erg belangrijk om deze erbij te betrekken.
- f. Er moet betrouwbare informatie zijn waarnaar verwezen wordt, bijvoorbeeld vanaf de website van de NVOG.
- g. Informatievoorziening rondom de medicatie is over het algemeen summier, en informatie wordt gebracht vanuit wetenschappelijk oogpunt. Meer behoefte aan informatievoorziening gericht op de patiënt. Patiënten beseffen dat de medicatie nodig is, maar zouden wel graag goed geïnformeerd zijn. Goede ervaring met informatie op schrift, bijvoorbeeld ook over de medicatie en bijwerkingen
- 8. Patiënten worden zeer regelmatig geprikt. Graag praktisch mee blijven denken over een oplossing zoals bloed via het infuus afnemen, om latere complicaties en klachten te voorkomen.

Partus

- 9. Er is weinig goede ervaring met inleiden van de baring. Een langdurig proces is zeer onwenselijk, vooral gezien de algemene conditie van de moeder. Graag meer mogelijkheid hierover te spreken met de arts en de individuele situatie van de patiënt te blijven beoordelen.
- 10. Veel onduidelijkheid en onrust rondom de keuze om niet direct een keizersnede te doen bij deze zieke patiënten. De algemene opvatting heerst dat artsen erg 'tegen' het uitvoeren van een keizersnee zijn. Een aantal had graag een sectio gehad omdat ze zo moe, uitgeput en ziek waren. Deze deelnemers misten een goed gesprek met de zorgverlener over dit punt; het was vaak niet duidelijk waarom een vaginale bevalling nou zoveel voordelen had (boven dat het 'natuurlijk' was). Deelnemers waren over het algemeen graag beter geïnformeerd hierover en zouden meer betrokken willen zijn bij de afweging. Dit blijkt een terugkerend discussiepunt.

Kraamperiode

- 11. Risico op eclamptisch insult postpartum.
 - a. Rust voor moeder is heel belangrijk. Het zou mogelijk moeten zijn om de baby 's nachts even apart te leggen. Er zou dus een keuze moeten zijn of je je kind wel of niet bij je wilt houden.

- b. De patiënt zou in ieder geval meer tegen overprikkeling beschermd moeten worden. Het zou ook fijn zijn als het bezoek strenger geregeld wordt ('En nu allemaal eruit!'), dat is lastig om zelf te doen.
- c. Mogelijkheid tot kamer alleen (in overleg met patiënt). De overgang van verloskamer/medium care/intensive care naar kraamafdeling wordt als groot ervaren.
- d. De overgang van ziekenhuis naar huis is soms erg groot. De deelnemers met wie het tijdstip van ontslag besproken werd en in overleg plaatsvond, hebben hiermee zeer goede ervaring en zij adviseren dit. Voor deelnemers die 'naar huis gestuurd werden', was dit een hele onplezierige ervaring, leidend tot stress.

Nazorg

- 12. Nazorg is heel belangrijk.
 - a. Een nagesprek met de zorgverleners (degene die je begeleid heeft tijdens de ziekenhuisperiode) is van belang, waarbij specifiek wordt ingegaan op de hypertensieve aandoening, hoe het proces verlopen is en waarom bepaalde beslissingen genomen werden. Als daar behoefte aan is, kan een bezoek aan de verloskamer onderdeel uitmaken van de verwerking.
 - b. Deelnemers achten het van belang dat extra hulpverlening wordt aangeboden (psycholoog, maatschappelijk werk).
 - c. Belangrijk is ook in ieder geval om de werksituatie van een vrouw te bekijken (wanneer hervatten?) en eventueel de rol van de bedrijfsarts.
 - d. Er zijn deelnemers die het medisch dossier hebben opgevraagd of aangeboden hebben gekregen en hier positief over zijn. Dit zou wat extra houvast kunnen bieden.
 - e. Het is belangrijk om de mogelijkheid te bieden dat als je vragen hebt over een tweede zwangerschap, je daarover in gesprek kunt gaan. Er is over het algemeen veel stress rondom deze afweging, hierbij zou ook meer rekening kunnen worden gehouden met de angsten en voorkeuren van de patiënt ('Had de gynaecoloog gezegd over een eventuele tweede zwangerschap 'je krijgt een keizersnee', dan had ik het misschien wel overwogen.')
- 13. Huisarts: Het lijkt niet altijd duidelijk wat de huisarts voor nacontroles moet doen. Het zou fijn zijn als duidelijk was vastgelegd hoe vaak deze controles plaats dienen te vinden, of de nierfunctie bepaald dient te worden, de leverfunctie, proteïnurie, etc. (Twee deelnemers hebben hier zelf actief achteraan moeten gaan, nadat ze erover op internet hadden gelezen).
- 14. Er is behoefte aan specialistische kraamzorg, door iemand die bekend is met het HELLP-syndroom.

15. Ervaren wordt dat er soms onbegrip is t.a.v. aanhoudende klachten na de kraamperiode, zoals vermoeidheid.

Bijlage 3 Verslag patiëntenfocusgroep ‘Dreigende vroeggeboorte’

In dit document worden de aandachtspunten die volgen uit het focusgroepgesprek van 26 april 2010 uitgelicht.

Doel van het focusgroepgesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen met een (dreigende) vroeggeboorte, patiëntgericht kan.

Deelnemers aan het focusgroepgesprek

In samenwerking met de Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen en de stichting HELLP, werden deelnemers benaderd en geselecteerd. Alleen patiënten bij wie de bevalling minder dan 5 jaar geleden had plaatsgevonden, werden geïnccludeerd. Er namen in totaal 7 vrouwen deel, van wie er 2 een spontane vroeggeboorte hadden en 5 een geïnduceerde vroeggeboorte wegens een hypertensieve aandoening. Ten tijde van het gesprek was één van de deelnemers (opnieuw) zwanger.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken: de begeleiding in de vroege zwangerschap, het moment waarop duidelijk werd dat het kind te vroeg geboren zou worden, de begeleiding tot aan de partus, de partus zelf, het kraambed, en de nazorg. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten, voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Informatievoorziening in de vroege zwangerschap (voor optreden van klachten)

- Aan geen van de deelnemers was, voordat complicaties van de zwangerschap optraden, informatie verstrekt over symptomen (zoals van hypertensie) waarop de zwangeren bedacht zouden moeten zijn.
- Deelnemers zijn het erover eens dat er wel behoefte is aan informatie vooraf, maar goed getimed, zonder dat er angst ontstaat, en met mededeling van de belangrijkste klachten die je in je zwangerschap tegen kan komen.
- De meeste deelnemers zijn op de hoogte van de blocnotejes die sinds enkele maanden door de stichting HELLP (in samenwerking met KNOV en NVOG) worden verstrekt, en waarop alarmsymptomen van hypertensieve aandoeningen vermeld staan. Deze worden als een positieve ontwikkeling gezien.

- Er wordt aangegeven dat zorgverleners zich wel goed moeten realiseren dat veel vrouwen eventuele klachten niet durven aan te geven ('Ik stel me aan'), of aan kunnen geven omdat ze niet weten wat belangrijke klachten zijn, waardoor het extra van belang is om goed door te vragen. Het is erg belangrijk dat er een goede vertrouwensband is, en voldoende gelegenheid om alles te durven zeggen.
- Niet alleen de zwangeren, maar ook de verloskundigen moeten uiteraard de klachten zoals aangegeven door de vrouwen goed kunnen herkennen.

De begeleiding van de zwangerschap nadat de eerste complicaties opgetreden zijn

- De wens is dat je als patiënt zoveel mogelijk door één persoon gevolgd wordt. Het is belangrijk voor de continuïteit van zorg en voor de vertrouwensband.
- Ook het goed informeren van de partner wordt als zeer belangrijk benoemd. Dat is wisselend gegaan, bij de een beter dan bij de ander. De zwangere is niet altijd even helder van geest door alles wat er gebeurt, en de partner kan dan nog informatie voor patiënte onthouden en herhalen. Ook was er een positieve ervaring van het bijhouden van een dagboek en het maken van foto's voor de latere verwerking.
- Eenduidige informatie van de verschillende zorgverleners (o.a. verpleegkundigen), om onrust en onzekerheid bij de patiënt te voorkomen. Daarbij ook rekening houdend met de situatie van de vrouw (begrijpt ze wat er verteld wordt?).
- Informatievoorziening over de prognose van het kind werd bij vrijwel alle deelnemers verstrekt door de neonatoloog. Dit werd als erg prettig ervaren. De ene deelnemer had behoefte aan duidelijke rechttoe rechtaan informatie, terwijl andere deelnemers liever een wat genuanceerder gesprek hadden. Er dient dus ook rekening te worden gehouden met het type patiënt. De deelnemers geven aan dat zij voor het gesprek met de neonatoloog nauwelijks informatie over de prognose van het kind hadden gekregen van de gynaecoloog, maar dat zij deze informatie ook niet gemist hebben.
- 'Het is de arts die je maakt of breekt, zo is het. En je moet maar net die klik hebben. Dat maakt heel veel uit.'

Partus

- Het is essentieel dat je partner erbij kan zijn.
- Duidelijkheid over wanneer de inleiding gaat starten ('als ze zeggen dat je die dag ingeleid wordt, dat ze dat dan ook doen'). En als de bevalling begint, zet dan ook door.
- Het werd door deelnemers erg gewaardeerd dat de verpleging/artsen zorgde dat er een fototoestel was bij de partus, aangezien zij deze in alle haast vergeten waren (acute situatie). Het is zo belangrijk voor ouders, en dus fijn dat er meegedacht wordt.

Na de bevalling/kraamperiode

- Het wordt als erg belangrijk benoemd dat de partner bij de opvang van het kind mag zijn, en ook bij het installeren op de NICU. Hierdoor kan de partner ook de vrouw inlichten over alles wat er gebeurd en gedaan is. Dat geeft veel rust.
- Er is behoefte aan direct, zo spoedig mogelijk na de bevalling of keizersnee, een gesprek over hoe het is gegaan.
- Er wordt aangegeven dat patiënten het belangrijk vinden dat er nagedacht wordt over op welke kamer, met wat voor patiënten zij worden geplaatst als zij terugkeren naar de afdeling ('niet naast een blakende baby'). Bij voorkeur in overleg met patiënt (omgekeerd wil bijvoorbeeld ook niet iedereen op een kamer alleen).
- Er zou goede mogelijkheid moeten zijn om je kind op de couveuseafdeling te bezoeken, en dat er niet hoeft te worden gewacht op de partner 's middags.
- Er is wisselende ervaring met het videosysteem waarmee moeders vanaf de kraamafdeling hun kind op de NICU kunnen zien op scherm. Op zich wordt het als heel prettig ervaren dat je je kind ook vanaf de afdeling kan zien, maar in sommige gevallen kan het ook juist voor onrust zorgen (bijvoorbeeld door de ervaring dat er af en toe een doek over de camera werd gehangen, zonder dat duidelijk was waarom en wat er gebeurde).
- Het gaat uiteindelijk om de menselijke maat. Kijk niet alleen naar de medische problemen, maar ook naar de angst en de zorg eromheen. Want die vrouw is in een roes. Het zou fijn zijn als er een vertrouwenspersoon was, dat zou in principe iedereen kunnen zijn ('Hoe voel je je, trek je het nog wel'). Als voorbeeld wordt ook gegeven dat het al veel zou schelen als de arts bij de informatievoorziening een stoel zou pakken (zij die daar goede ervaring mee hebben beamen dat).
- Deelnemers verwachten van professionals dat zij rekening houden met belangrijke pijlers voor ouders en hen daarbij betrekken, zoals het eerste badje en eerste flesje. Dat is voor alle ouders belangrijk, maar in ieder geval voor ouders die een heftige situatie rondom de geboorte hebben meegemaakt extra emotioneel.
- Probeer, als een kind van de NICU overgeplaatst moet worden naar een ander ziekenhuis, de ouders op deze overplaatsing voor te bereiden en als zorgverlener bewust te zijn wat dit voor impact op ouders kan hebben.

Nazorg

- De meeste deelnemers hebben ervaren dat er nauwelijks nazorg is. Bij de nacontrole zou meer aandacht moeten zijn voor het bespreken van de gebeurtenissen en hoe het nu gaat, en niet alleen de bloeddruk meten en de wond bekijken. Zo'n nagesprek zou standaard aangeboden moeten worden. Ook voorlichting

over wat voor effect zo een ervaring op je kan hebben is belangrijk, zowel geestelijk als lichamelijk met eventueel aanbieden van extra hulpverlening.

- De overgang van ziekenhuis naar huis wordt als groot ervaren. De patiënten bij wie het ontslag in overleg had plaatsgevonden, vonden dit erg prettig. Het ontslaggesprek is ook erg belangrijk.
- Kraamzorg: wanneer kinderen na langdurige opnamen naar huis mogen, wordt er meestal geen kraamzorg meer vergoed, terwijl hier vaak wel veel behoefte aan is.
- Een van de deelnemers heeft in onderzoeksverband wel een nazorgtraject doorlopen, en zij heeft dit als zeer prettig ervaren. Het ging dan vooral om ‘Hoe gaat het? Niet medisch, maar hoe gaat het met jou?’ en ‘Als je je over een jaar niet goed voelt en alles komt weer naar boven, dan is dat normaal, dat hoort erbij’. Ook een andere deelnemer had een duidelijk nazorgtraject als routinezorg met psychologische begeleiding en maatschappelijk werk, en beoordeelde dit zeer positief. Er werd begeleiding geboden aan het hele gezin. Er wordt geconcludeerd dat dit eigenlijk in ieder ziekenhuis routine zou moeten zijn.

Bijlage 4 Evidencetabellen

Hoofdstuk 3 Antihypertensiva

3.1 Effecten van medicamenteuze bloeddrukverlagende behandeling op moeder en kind (behorend bij conclusie 1)

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
Abalos	Cochranereview N = 4282 (46 studies)	Inclusie: alle RCT's over antihypertensieve behandeling van milde/matige hypertensie (SBD 140-169 mmHg en DBD 90-109 mmHg). Wel of geen proteïnurie. Eenling- en meerlingzwangerschappen. Eerdere behandeling met antihypertensiva geen exclusie criterium Exclusie: quasi-gerandomiseerde trials, vrouwen die waren bevallen voor inclusie in de trial, vrouwen met ernstige hypertensie.	2 studies includeerden in 1 ^e trimester, 18 studies in 2 ^e trimester en 19 in 3 ^e trimester (in 7 studies was dit onbekend).	Onderzochte medicatie: alfa-agonisten (methyldopa), bètablokkers (acebutolol, atenolol, labetalol, mepindolol, metoprolol, pindolol en propranolol), calciumkanaalblokkers (isradipine, nicardipine, nifedipine en verapamil), vasodilatoren (hydralazine en prazosine), ketanserine en glyceryltrinitraat (GTN) Ruime variatie in toedieningsschema	Placebo, geen medicatie of een ander antihypertensivum dan de interventiemedicatie	Maternaal: <u>Ernstige hypertensie</u> ; <u>proteïnurie</u> ; ernstige PE; eclampsie, HELLP-syndroom, ernstige morbiditeit, noodzaak voor ander antihypertensivum, miskraam, electieve baring, sectio, antenatale opname van min 7 dg, abruptio placentae, bijwerkingen, medicatie gestaakt i.v.m. bijwerkingen. Foetaal: <u>sterfte</u> , <u>SGA-infants</u> , <u>vroegeboorte</u> , apgarscore < 4 na 5 min, NICU opname, RDS, andere morbiditeit mogelijk gerelateerd aan medicatie, verstoorde langetermijngroei en ontwikkeling van het kind.	Risico op ernstige hypertensie gehalveerd bij behandeling met antihypertensiva: (19 studies, 2409 vrouwen; RR 0,50: 0,41-0,61; NNT 10 (8-13)). Geen significant effect op: - Pre-eclampsie (22 studies, 2702 vrouwen; RR 0,97; 0,83-1,13) - Sterfte kind: (26 studies, 3081 vrouwen; RR 0,73; 0,50-1,08). - vroegeboorte (14 studies, 1992 vrouwen; RR 1,02; 0,89-1,16), - SGA-infants (19 studies, 2437 vrouwen; RR 1,04; 0,84-1,27) - andere uitkomstmaten	Randomisatie(+): : Hoewel in de meeste studies onduidelijk was aangegeven hoe gerandomiseerd werd Toewijzing verborgen: (+/-): in 22% v.d. studies (10/46) Behandelaar geblindeerd (+/-): : In meeste studies onduidelijk Patiënt geblindeerd(+/-): onduidelijk Effectbeoordelaar geblindeerd (+/-): onduidelijk Interventie- en controlegroep vergelijkbaar(+/-): : voor alle groepen anders Follow-up voldoende (≥ 80%): + Intention-to-	A1

								treatanalyse :+	
								Financiering: geen conflict	
								Overig: geen	
Von Dadelsze n 2000	Meta-analyse van RCT's N = 3773 vrouwen (45 studies) Doel: om vast te stellen wat het effect was van door antihypertensiv a geïnduceerde bloeddrukdalin g bij de moeder op de foetoplacentair e groei van het kind	Inclusie: vrouwen met milde tot matige zwangerschaps-HT die gerandomiseerd waren naar orale antihypertensiva; studies in Engels of Frans; RCT's; orale medicatie of geen medicatie in de controle groep; vrouwen met milde of matige zwangerschaps-HT; vaststellen van het effect van maternale antihypertensieve medicatie en of het perinatale risico	7 trials randomiseren vrouwen met chronische HT naar therapie en placebo/geen therapie 38 trials randomiseren vrouwen met late-onset HT naar antihypertensiev e therapie en placebo/geen therapie (15 studies) of andere antihypertensiev e therapie (23 studies)	Onderzochte medicatie: methyldopa (500 tot 4000 mg/dg), acebutolol (400 tot 1200 mg/dg), atenolol (50 tot 200 mg/dg), labetalol (200 tot 2400 mg/dg), metoprolol (50 tot 300 mg/dg), oxprenolol (80 tot 640 mg/dg), pindolol (10 tot 25 mg/dg), propranolol (30 tot 160 mg/dg), bendrofluazide (5 tot 10 mg/dg), chloorthiazide (1,0 g/dg), hydrochloorthiazide (50 mg/dg), ketanserine (20 tot 80 mg/dg), hydralazine (25 tot 200 mg/dg), isradipine (5 mg/dg), nicardipine (600 mg/dg), nifedipine (40 tot 120 mg/dg), verapamil (360 tot 480 mg/dg) en clonidine (150 tot 200 µg/dg)	Placebo, geen therapie of een ander antihypertensivum	Studies met verdeling in twee groepen: - chronische HT gedurende de hele zwangerschap - milde/matige late-onset HT - late-onset HT - Ernst van de hypertensie: - Mild: MAP* 107-113 mmHg - Matig: MAP* 114-129 mmHg - Ernstig: MAP* ≥ 130 mmHg *MAP wordt gedefinieerd als Diastolische bloeddruk +(polsdruk/3)	Bloeddrukcontrol e en SGA-infants: Alle groepen (15 studies, 1587 vrouwen): Een hoger door behandeling geïnduceerd gemiddeld verschil in MAP was geassocieerd met een hogere proportie van SGA-kinderen (slope 0,09, SE 0,03, r ² = 0,48, p = 0,006) Late-onset-HT- groep: Placebo/geen therapie van controles (n = 5 studies): slope 0,12 (0,05), p = 0,12 Antihypertensieve therapie van controles (n = 6 studies): slope 0,21 (0,07), p = 0,04 Bloeddrukcontrol e en gemiddeld geboortegewicht: Door behandeling geïnduceerd gemiddeld verschil in MAP was niet significant geassocieerd met een lager	Randomisatie: adequaat in 89% van de studies Toewijzing verborgen* : goed in 27% van de studies Effectbeoordelaa r geblindeerd in 29% van de studies Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): ? Intention-to-treat analyse: ? Financiering: door Physician's Services Incorporated en een onderzoeksbeurs van het Mount Sinai ziekenhuis Overig:	A1

							<p>geboortegewicht (n = 2305, 27 studies) Echter, een studie had een extreme statistische uitbijter en was geëxcludeerd van de sensitiviteitsanalyse (de studie vergeleek metropolol en nicardipine; gewogen non-parametrische Spearman regressie: slope -14,49 (6,98), r² = 0,16, p = 0,049</p> <p>Een daling van 10 mmHg in MAP was geassocieerd met een afname van 145 g in geboortegewicht. 16% van de variatie in gemiddeld geboortegewicht tussen behandelde en controlegroep kan worden verklaard door de daling in MAP.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Hoofdstuk 3- Antihypertensiva

1. Welke medicamenten verdienen de voorkeur bij behandeling van hypertensie in de zwangerschap (behorend bij conclusie 3 en 4)?

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht
Duley 2006	Cochranereview, meta-analyse N = 2949 vrouwen, 24 RCT's	<p>Selectie: Inclusie: RCT's Exclusie: studies met duidelijk inadequate randomisatie en quasi-gerandomiseerd design</p> <p>Deelnemers: vrouwen met ernstige hypertensie (DBD \geq 105 mmHg en/of SBD \geq 160 mmHg) tijdens de zwangerschap, met noodzaak tot directe behandeling</p> <p>Exclusie: postpartumvrouwen, gezien het substantiële verschil in uitkomsten</p> <p>Vergelijkingen: alle vergelijkingen van het ene antihypertensivum met een ander, ongeacht de dosis, toedieningswijze of duur van de behandeling</p> <p>Exclusie: vergelijkingen van alternatieve schema's van hetzelfde middel en van alternatieve middelen binnen dezelfde geneesmiddelengroep</p>	-	<p>Interventies:</p> <p>12 vergelijkingen: - labetolol versus hydralazine - calciumkanaalblokker s versus hydralazine - epoprostenol versus hydralazine - ketanserine versus hydralazine - urapidil versus hydralazine - labetolol versus calciumkanaalblokker s - labetolol versus methyldopa - labetolol versus diazoxide - nitraten versus magnesiumsulfaat - nimodipine versus magnesiumsulfaat - nifedipine versus chloorpromazine - nifedipine versus prazosine</p>	Zie blok hiernaast (interventies) voor vergelijkingen	<p>Maternale uitkomsten: eclampsie, persisterende hoge bloeddruk, hypotensie, sectio caesarea, bijwerkingen bij de moeder, opnieuw episodes van hele hoge bloeddruk, pulmonaal oedeem, HELLP-syndroom, gedissemineerde intravasculaire stolling, ernstige maternale morbiditeit, bevalling wegens foetale nood, beroerte, stollingsstoornis bij de moeder, respiratoire problematiek bij de moeder, fluxus postpartum, magnesiumsulfaatprofylaxe</p> <p>Foetale uitkomsten: deceleratie van het foetale hartritme, foetale of neonatale sterfte, apgarscore <7, respiratoir distressyndroom, neonatale hypoglykemie, beademing van de baby, <i>small-for-gestational age</i>, opname op speciale baby-care-unit, pasgeborene geïntubeerd direct postpartum</p>	<p>(zie voor directe vergelijkingen artikel) Samenvatting: Vrouwen die gerandomiseerd waren naar calciumblokkers i.p.v. hydralazine hadden minder kans op persisterende hoge bloeddruk (5 studies, 263 vrouwen; 6% versus 18%; RR 0,33, 95%-BI 0,15 tot 0,70).</p> <p>ketanserine hing samen met meer persisterende hoge bloeddruk dan hydralazine (4 studies, 200 vrouwen; 27 versus 6%; RR 4,79, 95%-BI 1,95-11,73), maar minder bijwerkingen (3 studies, 120 vrouwen; RR 0,32, 95%-BI 0,19-0,53) en een lager risico op HELLP-syndroom (1 studie, 44 vrouwen, RR 0,20, 95%-BI 0,05-0,81).</p> <p>labetalol hing samen met een lager risico op hypotensie (1 studie, 90 vrouwen; RR 0,06, 95%-BI 0,00-0,99) en sectio caesarea (RR 0,43, 95%-BI 0,18-1,02) dan diazoxide; data waren</p>	<p>De kwaliteit van de studies werd beoordeeld a.h.v. de criteria van de Cochrane Reviewers' Handbook (Clarke 2002)</p> <p>Randomisatie: +</p> <p>Toewijzing verborgen: - slechts in 5 v.d. 24 studies adequaat. Overig vaak niet beschreven.</p> <p>Blinding: - slechts in 3 studies, matig omschreven.</p> <p>Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: voor alle studies anders, lijkt zo te zijn</p> <p>Follow-up voldoende (\geq 80%):+</p> <p>Intention-to-treatanalyse :+</p> <p>Financiering:</p>	A 1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomsten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht
							<p>onvoldoende voor een betrouwbare conclusie over ander uitkomsten</p> <p>Het risico op persisterende hoge bloeddruk was lager in de nimodipinegroep vergeleken met magnesiumsulfaat (2 studies 1683 vrouwen; 47% versus 65%; RR 0,84, 95%-BI 0,76-0,93), hoewel nimodipine samenhang met een hoger risico op eclampsie (RR 2,24, 95%-BI 1,06-4,73); nimodipine hingen samen met een lager risico op ademhalingsproblemen (RR 0,28, 95%-BI 0,08-0,99), minder bijwerkingen (RR 0,68, 95%-BI 0,54-0,86) en minder fluxus postpartum (RR 0,41, 95%-BI 0,18-0,92) dan magnesiumsulfaat; doodgeboren kinderen en neonatale sterfte werden niet gerapporteerd</p> <p>Er zijn onvoldoende data beschikbaar om een betrouwbare conclusie te trekken over de vergelijkbare effecten van een van de andere</p>	<p>2 studies door farmacie.</p> <p>Overig: kleine studies; slechts 3 studies hadden een studiepopulatie van meer dan 100 vrouwen. Aantal alleen als abstract of interimanalyse gepubliceerd.</p>	

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht
							antihypertensiva Conclusie auteurs: tot er betere evidence beschikbaar is, zou de keuze van het antihypertensivum af moeten hangen van de ervaring van de clinicus met een bepaald middel, en van wat bekend is over bijwerkingen. (uitzonderingen zijn diazoxide, ketanserine, nimodipine en magnesiumsulfaat, die waarschijnlijk het beste vermeden kunnen worden)		
Cooper 2006 VS	Retrospectief cohortonderzoek N = 29507 kinderen Doel: effect van blootstelling aan ACE-remmers 1 ^e trimester op kind.	Inclusie: kinderen die aangemeld waren bij de Tennessee Medicaid en geboren tussen 1985 en 2000 Exclusies: maternale diabetes, blootstelling aan angiotensinereceptorantagonisten, blootstelling aan antihypertensieve medicatie na het eerste trimester, blootstelling aan andere teratogenen	In vergelijking tot de moeders van de 29.096 kinderen zonder blootstelling aan antihypertensieve medicatie, waren de moeders die hieraan wel waren blootgesteld ouder en hoger opgeleid en vaker multigravidae, wonend in rurale gebieden met een of meerdere chronische ziekten en minder late	N = 209 Blootstelling aan ACE-remmers alleen in het 1 ^e trimester (vastgesteld door de Medicaid apotheekdossiers, waarin de datum van voorschrijven genoteerd staat en het aantal dagen van behandeling)	Vergelijking: blootstelling aan andere antihypertensieve medicatie in het 1 ^e trimester (n = 202) of geen blootstelling aan antihypertensieve medicatie gedurende gehele zwangerschap (n = 29096) follow-upperiode: leeftijd van 1	Uitkomstmaten: aanwezigheid van congenitale afwijkingen die niet gerelateerd zijn aan chromosomale afwijkingen of een klinisch genetisch syndroom (cardiovasculair, centraal zenuwstelsel of andere malformaties)	('any') congenitale afwijkingen: RR = 2,71 (95%-BI 1,72-4,27)	Selectieve loss to follow-up: n.v.t. Alle relevante factoren meegenomen +: Voldoende lange follow-up +/-: 1 jaar Financiering: door niet commerciële partijen, enkele van de auteurs hebben wel banden met Pfizer.	B

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomsten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht (ni)
			prenatale zorg		jaar			Overig:	
Tabacova 2003 VS	Case serie N = 108 casussen Doel: effect van blootstelling aan ACE-remmers (enalapril) in zwangerschap op kind.	Inclusie: alle rapporten over ongunstige zwangerschapsuitkomsten geassocieerd met blootstelling aan enalapril tijdens de zwangerschap, die werden ingediend bij de US Food and Drug Administration tussen 1986 en 2000	-	Complicaties na gebruik van enalapril (ACE-remmer) in de zwangerschap	n.v.t.	Alle vormen van embryonale-foetale ongunstige uitkomsten (sterfte, spontane abortus, doodgeboren), alle congenitale malformaties, intra-uteriene groeivertraging, vroeggeboorte (< 37 weken)	- Een ('Any') embryonale-foetale ongunstige uitkomst: 96/108 (88,9%) bij zwangerschappen die minimaal 16 weken aanbleven (n = 95). - Een ('Any') congenitale afwijking: 27/83 (32,5%) bij zwangerschappen die minimal 20 weken voort duurden (n = 91). - Intra-uteriene groei vertraging: 26/52 (50%) - Vroeggeboorte: 54/84 (64,3%)	Case reports, geen groepen vergeleken. Selectieve loss to follow-up: n.v.t. Alle relevante factoren meegenomen: + Voldoende lange follow-up: n.v.t., het gaat om rapporten die ingediend zijn bij de FDA, alleen cases. Financiering: geen conflict Overig:	C
Piper 1992 VS	Case serie N = 19 casussen Doel: effect van blootstelling aan ACE-remmers in zwangerschap op kind.	Inclusie: alle vrouwen in de leeftijd van 15 tot 44, die aangemeld zijn bij de Tennessee Medicaid, en die bevielen van een levend of doodgeboren kind in de periode tussen 1 januari 1983 en 31 december 1988, en die blootgesteld waren aan ACE-remmers tijdens de zwangerschap	-	ACE-remmers	n.v.t.	Neonatale complicaties	Van de 19 kinderen waren er 2 preterm geboren met serieuze levensbedreigende aandoeningen. 1 was preterm en had nierproblemen (aanhoudende anurie en hypotensie met noodzaak tot dialyse) en 1 preterm kind had microcefalie en occipitale	case reports, geen groepen vergeleken. Selectieve loss to follow-up: n.v.t. Alle relevante factoren meegenomen: +	C

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
							encefalocelie; 17 kinderen waren a term geboren van wie er 16 ogenschijnlijk zonder complicaties. 1 van deze kinderen had een hypoglykemie	<p>Voldoende lange follow-up: niet vermeld, studieduur totaal 6 jr.</p> <p>Financiering: geen conflict</p> <p>Overig:</p>	
Lip 1997 VK	<p>Case serie</p> <p>N = 18 vrouwen (19 zwangerschappen)</p> <p>Doel: effect van blootstelling aan ACE-remmers in zwangerschap op kind.</p>	Inclusie: vrouwen die zwanger werden terwijl zij behandeld werden met ACE-remmers, en die werden gezien op de antenatale-hypertensiepolikliniek tussen 1980 en 1997	-	Interventie: behandeling met ACE-remmers werd gestopt voor of bij een gemiddelde amenorroeduur van 10,3 weken (uitersten 6-25 weken)	n.v.t.	Zwangerschapsduur bij de geboorte, geboortegewicht, apgarscore congenitale afwijkingen	<p>Twee vrouwen hadden een miskraam (1 met DM-1 bij 7 weken, en de ander met kunstmitralisklep bij 8 weken). 17 zwangerschappen resulteerden in een levend geboren kind bij een gemiddelde zwangerschapsduur van 34,1 weken (uitersten 28-41). Er werden geen congenitale afwijkingen gerapporteerd en geen nierstoornissen. Zelfs in de 6 zwangerschappen waarin ACE-remmers tot voorbij 12 weken gecontinueerd werden (en 1 zelfs tot 25 weken) werden geen congenitale afwijkingen of andere neonatale problemen waargenomen.</p>	<p>case reports, geen groepen vergeleken.</p> <p>Selectieve loss to follow-up: n.v.t.</p> <p>Alle relevante factoren meegenomen: +</p> <p>Voldoende lange follow-up: 'door kinderarts' leeftijd niet vermeld,</p> <p>Financiering: niet gerapporteerd</p> <p>Overig: Het betreft een comment in de <i>Lancet</i>.</p>	C
Velazquez-Armenta	Systematische review, meta-	Inclusie: zwangere vrouwen die angiotensine II-receptorblokkers	Gemiddelde duur van	Vrouwen die ARB's gebruikten tijdens de	n.v.t.	Ongunstige foetale uitkomsten:	37 vrouwen (57,8%) hadden gunstige en 27	Meta-analyse van case	C

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht
2007	analyse N = 64 gepubliceerde casussen Doel: onderzoeken veiligheid ARB's in zwangerschap	(ARB's) ontvingen tijdens de zwangerschap (Case reports, case series en post-marketingenquêtes)	behandeling tijdens de zwangerschap bij vrouwen met ongunstige uitkomsten was 26,3 ±10,5 weken) range, 4 tot 39 weken), vergeleken met 17,3 SD 11,6 weken (range 6 tot 38 weken) bij de vrouwen met gunstige uitkomsten (p = 0,04).	zwangerschap		congenitale afwijkingen zoals afwijkingen aan de extremiteiten, schedel, het gezicht, de nieren en de longen	(42,2%) hadden ongunstige uitkomsten. Van de vrouwen met ongunstige uitkomsten waren er 10 blootgesteld aan valsartan, 9 aan losartan, 6 aan candesartan, 2 aan irbesartan. In de groep met ongunstige uitkomsten was de prevalentie van comorbiditeit en roken tijdens de zwangerschap hoger dan in de andere groep.	reports, geen groepen vergeleken. Selectieve loss to follow-up: n.v.t. Alle relevante factoren meegenomen: + Voldoende lange follow-up: leeftijd niet vermeld, maar meeste uitkomstmaten gaan tot neonatale periode. Financiering: niet gerapporteerd Overig: Zoekopdracht alleen uitgevoerd in PubMed	

Hoofdstuk 3- Antihypertensiva

3. Wat is het nut van bedrust, verlaagde werkdruk of aangepast dieet bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen? (behorend bij conclusie 5)

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
Duley 2005, 2010	Cochranereview, meta-analyse N = 603, 2 RCT's	<p>Inclusie: gerandomiseerde studies die het effect van of verminderde of toegenomen zoutinname tijdens de zwangerschap evalueerden</p> <p>Exclusie: quasi-gerandomiseerde trials</p> <p>Populatie: vrouwen met een normale of hoge bloeddruk zonder proteïnurie, ongeacht de zwangerschapsduur</p>	<p>Beide studies vergeleken verminderde zoutinname met normaal dieet</p> <p>Indien mogelijk werden vrouwen gegroepeerd naar hun risico op het ontwikkelen van PE:</p> <p>1) normale bloeddruk (hoog/matig/mild/ongedefinieerd risico)</p> <p>2) hoge bloeddruk, zonder proteïnurie (zwangerschaps-HT/chronische HT)</p> <p>3) ongedefinieerd (onduidelijk of niet gespecificeerd of sprake was van HT)</p>	Verminderde zoutinname	Continuering van normaal dieet	<p>Maternaal: - pre-eclampsie</p> <p>Overig: - sterfte - ernstige morbiditeit - ernstige PE - zwangerschaps-HT - abruptio placentae of antepartumbloedverlies - electieve partus - sectio caesarea - gebruik van ziekenhuismiddelen (opname, poliklinisch bezoek, opname IC) - bijwerkingen - ervaringen van de vrouw (toepasbaarheid, ervaring van zwangerschap en baring)</p>	Het betrouwbaarheidsinterval was breed en kruiste de lijn-van-geen-effect voor alle gerapporteerde uitkomstmaten, inclusief PE (RR 1,11, 95%-BI 0,46-2,66).	<p>Randomisatie: +</p> <p>Toewijzing verborgen +</p> <p>Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +</p> <p>Follow-up voldoende (≥ 80%): +</p> <p>Intention-to-treatanalyse: + (alle data werd geanalyseerd o.b.v. de groep waarin de patiënten gerandomiseerd was. Studies met >10% cross over waarbij het niet mogelijk was de patiënten in de originele groepen te analyseren werden geëxcludeerd)</p> <p>Behandelaar geblindeerd +/- (in 1 studie)</p> <p>Patiënt geblindeerd – (onmogelijk)</p> <p>Effectbeoordelaar</p>	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow- upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
								geblindeerd: - (niet gerapporteerd, niet waarschijnlijk) Overig: kleine studies	
He 2004	Cochranereview, meta-analyse N = 3022, 31 RCT's	Inclusie: RCT's over het effect van matige zoutbeperking voor een minimale duur van 4 weken versus normaal dieet bij mannen of vrouwen van minimaal 18 jaar (alle etniciteiten) met een normale of verhoogde bloeddruk. Geen andere interventies, de netto-reductie van natrium in de urine moet ≥ 40 mmol in 24 uur Exclusie: kinderen en zwangeren . Zoutrestrictie voor kortere duur dan 4 weken.	In totaal hadden 20 RCT's betrekking op patiënten met een hoge bloeddruk en 11 op patiënten met een normale bloeddruk Hoge bloeddruk: gemiddelde leeftijd 50 (24-73 jaar) Normale bloeddruk: gemiddelde leeftijd 47 (22-76 jaar)	Patiënten met een zoutbeperkt dieet voor een minimale duur van 4 weken	Patiënten met een normaal dieet	Nettoverandering in systolische en diastolische bloeddruk. Natriumexcretie in urine per 24 uur.	Bij individuen met een verhoogde bloeddruk was de mediane reductie van natrium in de urine 78 mmol/24 h (4,6 g zout per dag), de gemiddelde reductie in bloeddruk was -5,06 mmHg (95%-BI: -5,81- -4,31) voor systolische en -2,70 mmHg (95%-BI: -3,16- -2,24) voor de diastole. Bij individuen met een normale bloeddruk was de mediane reductie van natrium in de urine 74 mmol/24h (4,4 g zout per dag), de gemiddelde afname in bloeddruk was -2,03 mmHg (95%-BI: -2,56- -1,50) voor de systole en -0,99 mmHg (-1,40- -0,57) voor de diastole. Gewogen lineaire regressie toonde een significant verband tussen de afname in natrium in de urine en de afname in bloeddruk.	NB niet bij zwangeren Randomisatie: + Toewijzing verborgen +; 23 van de 31 adequaat Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): + ; ongeveer 6,5% Intention-to-treatanalyse: - ; 20 van de 31 studies hadden een cross-overdesign Blinding: +/- 19 van de 31 studies waren dubbelblind en bij 11 was de bloeddrukmeter blind, 1 studie was niet geblindeerd.	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow- upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
								Overig: studieduur varieerde van 4 weken tot 3 jaar.	
Crowther 1992 Zimbabwe	RCT N = 228 (full tekst niet elektronisch verkregen)	Ziekenhuissetting Inclusie: vrouwen met een eenlingzwangerschap die zich bij de antenatale hypertensie polikliniek meldden met een RR \geq 140/90 mmHg zonder proteïnurie, bij AD 28-38 weken. Ook chronische hypertensie geïnccludeerd Exclusie: symptomatische vrouwen, RR > 100 diastolisch, sectiolitteken, ante partum vaginaal bloedverlies.	-	N = 110 Opname in het ziekenhuis voor rust (wandelen op de afdeling was op verzoek toegestaan) NB in deze groep 15 vrouwen met chronische hypertensie	N = 108 Doorgaan met normale activiteiten thuis, zonder specifieke restricties. NB in deze groep 18 vrouwen met chronische hypertensie	Uitkomstmaten: - AD bij geboorte - ontwikkeling van ernstige HT (\geq 160/110 mmHg) - proteïnurie (\geq 1+ op dipstick) - ernstige proteïnurie (\geq 3+ op dipstick) - noodzaak tot opname en opnameduur - vroeggeboorte (< 37 weken en < 34 weken) - geboortegewicht	AD bij geboorte (weken): Bedrust (n = 110): Mean = 38,3 SD = 1,5 Controle (n = 108): Mean = 38,2 SD = 1,9 verschil niet significant Opnameduur (dagen): Bedrust (n = 110): Mean = 22,2 SD = 16,5 Controle (n = 108): Mean = 6,5 SD = 7,9 verschil niet significant Vroeggeboorte < 37 weken (13/110 vs. 24/108): OR = 0,48 (95%-BI 0,24-0,97) Vroeggeboorte < 34 wk (2/110 vs. 4/108): OR = 0,50 (0,10-2,50) Opname NICU (10/110 vs. 12/108): OR = 0,80 (0,29-2,13) Proteïnurie (multigravidae met chronische HT 11/15 vs. 13/18)	Randomisatie + Toewijzing verborgen? Behandelaar geblindeerd + Patiënt geblindeerd? Effectbeoordelaar geblindeerd: niet voor bloeddruk wel voor de andere punten. Interventie- en controlegroep vergelijkbaar? Follow-up voldoende (\geq 80):? Intention-to- treatanalyse:? Financiering: ? Overig: In de studiepopulatie zijn vrouwen met chronische HT geïnccludeerd.	A2

Hoofdstuk 4 Corticosteroiden bij verwachte vroeggeboorte bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen

1. Wat is de kans dat bij een zwangere met een hypertensieve aandoening binnen 2 tot 10 dagen de geboorte van het kind nagestreefd wordt (Conclusie 1)?

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
<p>Von Dadelszen DP, 2009</p> <p>(o.b.v. Menzies 2007)</p>	<p>Seminar over de PIERS-studie, die nog niet gepubliceerd is.</p> <p>Patiënt-controleonderzoek: N = eerste 737 inclusies</p> <p>Doel PIERS-studie: opstellen van een predictiemodel om te kunnen voorspellen welke vrouwen met pre-eclampsie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van maternale complicaties</p>	<p>Onderzocht de samenhang tussen pre-eclampsie en risicocriteria voor ongunstige maternale en perinatale uitkomsten</p> <p>Inclusie: vrouwen met RR \geq 140/90 mmHg (twee keer gemeten, \geq 4 uur na elkaar, na 20 weken AD), en OF proteïnurie (\geq 2+ dipstick, \geq 0,3 g/dag bij 24 h urine of \geq 30 mg/mmol bij spot EKR) OF hyperuremie (meer dan dan de bovengrens van normale niet-zwangeren) OF HELLP-syndroom ook zonder HT of proteïnurie, OF gesuperponeerde PE</p> <p>Vrouwen die bij aanvang van de studie al 1 van de uitkomstmaten bereikt hadden, werden geëxcludeerd</p>	<p>737 vrouwen met hypertensie en proteïnurie (n = 464, 63,0%), hypertensie en hyperuremie (n = 116, 15,7%), HELLP zonder HT of proteïnurie (n = 30; 4,1%) of gesuperponeerde pre-eclampsie (n = 127; 17,2%)</p> <p>Leeftijd: 31,7; SD 6,2 AD: 35,3; SD 4,2 Meerling: 71 (9,6%). Multiparae: 208 (28,2%)</p>	Factoren gemeten bij presentatie	Ernst van de pre-eclampsie	<p>Gecombineerde uitkomstmaat Maternale sterfte of een of meer van de volgende uitkomsten: leverfalen, leverhematoom of ruptuur, glasgowcomascore $<$ 13, beroerte, \geq 2 insulten, corticale blindheid, noodzaak voor positieve inotrope ondersteuning, myocardinfarct, infusie van een 3e antihypertensivum, nierdialyse, minimaal 50% FiO₂ langer dan 1 uur, intubatie, of transfusie van \geq 10 units bloedproducten</p> <p>De gecombineerde perinatale uitkomstmaat was perinatale sterfte of sterfte van het kind (infant mortality), BPD, NEC graad III/IV, IVH, CPL of stadium 3-5 retinopathie door prematuriteit</p>	<p>Slechts weinig van de onderzochte variabelen hingen samen met ongunstige maternale uitkomsten of perinatale uitkomsten</p> <p>AD bij bevalling: 36,0; SD 3,8 weken Geboortegewicht: 2532 g SD 977 g $<$ 3e percentiel: 6,1%</p> <p>Maternale sterfte = 0</p> <p>Maternale morbiditeit (1 of meer) of mortaliteit = 72 (9,8%)</p> <p>conclusie: 'het merendeel' van de risicocriteria uit de definitie van ernstige PE van de CHS (1997) en NHBPEP (2000) kan ongunstige maternale/perinatale uitkomsten voorspellen</p>	<p>Seminar, interimanalyse; ook primaire studie Menzies beoordeeld</p> <p>opvallend: bijna de helft ($>$ 48%) van de patiënten kreeg antihypertensiva</p> <p>niet bij alle patiënten waren alle variabelen geregistreerd</p> <p>als een uitkomstmaat bij $<$ 80% van de patiënten gerapporteerd was, werd deze niet meegenomen in de analyse</p> <p>financieel: geen conflict</p>	B

Hoofdstuk 3 Corticosteroiden bij verwachte vroeggeboorte bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen

2. Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn (conclusie 2)?

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomsten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
Roberts 2006, update 2009	<p>cochranereview, meta-analyse</p> <p>N = 3885 vrouwen, 4269 kinderen (21 studies)</p> <p>subgroep voor hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap: 5 RCT's</p> <p>doel studie: onderzoeken van het effect van antenatale corticosteroiden voor bevordering van de foetale longrijping bij verhoogd risico op vroeggeboorte</p>	<p>inclusiecriteria: alle RCT's waarin behandeling met antenatale corticosteroiden (betamethason, dexamethason of hydrocortison) vergeleken werd met placebo of geen behandeling bij verwachte vroeggeboorte</p> <p>exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde studies en studies die het effect van corticosteroiden gecombineerd met andere interventies onderzochten</p> <p>een subgroepanalyse van de review toont data van vrouwen met een hypertensieve aandoening in de zwangerschap</p>	verschillend voor de verschillende studies, niet weergegeven	<p>N = 2030 (subgroep n = 191)</p> <p>antenatale behandeling met corticosteroiden (betamethason, dexamethason of hydrocortison)</p>	<p>N = 2008 (subgroep n = 191)</p> <p>Placebo (13 studies, meestal NaCl-oplossing) of geen behandeling (8 studies)</p>	<p>primaire uitkomstmaat vrouwen: sterfte, chorioamnionitis, puerperale sepsis</p> <p>foetus/pasgeborene: sterfte, RDS (matig/ernstig), chronische longaandoeningen, cerebroventriculaire bloedingen (CVH), ernstige CVH, gemiddeld geboortegewicht.</p> <p>kind/lange termijn: sterfte, neurologische ontwikkelingsstoornissen bij follow-up</p>	<p>Subgroepanalyse: neonatale sterfte (2 RCT's, n = 278 neonaten): RR = 0,50 (95%-BI 0,29-0,87)</p> <p>RDS (5 RCT's, n = 382): RR = 0,50 (95%-BI 0,35-0,72)</p> <p>cerebroventriculaire bloedingen (2 RCT's, n = 278 neonaten): RR = 0,38 (95%-BI 0,17-0,87)</p> <p>noodzaak tot beademing (1 RCT, n = 200): RR = 0,62 (95%-BI 0,41-0,91)</p> <p>systemische infectie in de eerste 48 uur na de geboorte (1 RCT, n = 200): RR = 0,46 (95%-BI 0,26-0,84)</p> <p>Gecombineerde foetale en neonatale sterfte (2 RCT's, n = 313): RR = 0,83 (95%-BI 0,57-1,20)</p> <p>Foetale sterfte (3 RCT's, n = 331): RR = 1,73 (95%-BI 0,91-3,28)</p> <p>Geboortegewicht (1 RCT, n = 95):</p>	<p>randomisatie:+</p> <p>toewijzing verborgen: +/-, 8 studies adequaat, 12 studies onduidelijk, 1 studie inadequaat</p> <p>behandelaar geblindeerd: niet gerapporteerd (was wel criterium voor kwaliteitsbeoordeling maar resultaat niet gemeld)</p> <p>patiënt geblindeerd: niet gerapporteerd</p> <p>effectbeoordelaar geblindeerd: niet gerapporteerd</p> <p>interventie- en controlegroep vergelijkbaar:</p> <p>follow-up voldoende ($\geq 80\%$):+</p> <p>Intention-to-treatanalyse:+/-, maar 9 studies waren intention to treat, maar dit leverde naar verwachting weinig bias op (> follow-up)</p>	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow- upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
							gewogen gemiddeld verschil = -131,72 g (95%- BI -319,68-56,24) chorioamnionitis (2 RCT's, n = 311): RR = 2,36, 95%- BI 0,36-15,73) puerperale sepsis (1 RCT, n = 218): RR = 0,68, 95%-BI 0,30-1,52)	Financiering: niet gerapporteerd.	

Hoofdstuk 3 Corticosteroiden bij verwachte vroeggeboorte bij vrouwen met hypertensieve aandoeningen (Conclusie 3)

2. Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn in geval van:

- Routinematig herhaalde kuren?
- Een eenmaal herhaalde kuur op indicatie?

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow- upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
Crowther 2007	Cochrane systematische review, meta- analyse, N = 2187 (5 RCT's) Doel studie: evalueren van de effectiviteit en veiligheid van herhaalde kuren corticosteroiden	Inclusiecriteria: Gepubliceerde, ongepubliceerde en lopende gerandomiseerde gecontroleerde studies van vrouwen die minimaal 7 dagen eerder al een eerste kuur corticosteroiden hebben ontvangen and nu nog steeds hoogrisico zijn	Verscheidend per studie, geen totaaloverzicht.	N = 1097 Vrouwen krijgen een tweede kuur corticosteroiden	N = 1090 Vrouwen krijgen geen tweede kuur corticosteroiden, afwachtend beleid of placebo	Kind: RDS, longziekten, geboortegewicht, dysmaturiteit, foetale en neonatale mortaliteit, sterfte op kinderleeftijd, chronische longziekten, PVH, PVH graad ¾, PVL, samengestelde ernstige uitkomsten,	Herhaalde kuur CCS was hinc samen met een reductie in neonatale longziekten RR 0,82; 95%-BI 0,72 – 0,93 en ernst van de neonatale longziekten RR 0,60; 95%-BI 0,48 to 0,75 en ernstige morbiditeit van het kind RR 0,79;	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: (lastig te blinderen maar allen poogden dit te doen)	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
		voor vroeggeboorte en waarbij een tweede kuur wordt vergeleken met geen tweede kuur (afwachtend beleid of placebo)				handicaps bij follow up Maternaal: Chorioamnionitis, puerperale sepsis. Secundaire uitkomsten (zie artikel)	95% -BI 0,67-0,93. Er werd geen significant verschil gevonden in geboortegewicht (gewogen gemiddelde verschil -62.07 g, 95%-BI 129.1 - 4.96) hoewel in 1 studie herhaalde kuur CCS wel geassocieerd was met lager geboortegewicht en in 2 studies een verhoogd risico op <i>SGA-infants</i> . Voor de andere primaire uitkomstmaten werd geen significant verschil gevonden. In de interventie groep was het risico op een section verhoogd (RR 1,1; 95%-BI 1,0- 1,2).	Effectbeoordelaar geblindeerd:+ Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:+ Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse:+ Financiering:geen conflict vermeld	
Wapner 2008	RCT, N=556 kinderen Doel studie: de lange termijn effecten op kinderen die antenataal	Vrouwen uit de MFMU studie werden geïncludeerd (follow up studie) Inclusiecriteria: Vrouwen met een eenling of tweeling	Alle vrouwen hadden al een kuur ontvangen van betamethason (2 keer 12 mg i.m. met interval van 24 uur) OF dexamethason (6 mg i.m. elke 12	N=248 Wekelijks kuren van 12 mg betamethason i.m. (wekelijks 2 giften 24 uur na elkaar)	N=238 Identieke placebo	Primair: 5 punten verschil op de Bayley Mental Developmental Index score. Secundair: De Bayley	Er werd geen significant verschil gevonden in Bayleyscores of in gewicht, lengte of hoofdomtrek. In de interventiegroep	Randomisatie: + Toewijzing verborgen:+ Behandelaar geblindeerd: + Patiënt	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
	behandeld zijn met een enkele kuur CCS vs routinematig herhaalde kuren CCS.	zwangerschap tussen 23+0 en 31+6 wk, met staande vliezen en die voldoen aan de studiecriteriën voor hoog risico op spontane vroeggeboorte.	uur, totaal 4 doses) 6 tot 10 dagen voor randomisatie.			Psychomotor Developmental Index score; gewicht, lengte, hoofdometring, cerebrale parese Follow-up duur (laatste meting): Gedetailleerd onderzoek bij de geboorte en vervolgens weer als het kind 14 dagen oud is. (indien geboren <33 wk AD dan wordt het onderzoek bij ontslag nog herhaald)	waren 6 kinderen (2.9% van alle zwangerschappen) met cerebraleparese, vergeleken met 1 kind (0.5%) in de placebogroep (RR 5.7; 95% BI, 0.7 tot 46.7; P = 0.12). Conclusie: Hoewel dit verschil in CP niet significant is is het wel aanleiding tot zorgen en aanvullend onderzoek.	geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict	
Murphey 2008	RCT (internationale multicenter, dubbel geblindeerde studie) N=1858 Doel: evalueren of meerdere kuren CCS neonatale mortaliteit en morbiditeit verlagen zonder een negatief effect op de groei.	Inclusie: vrouwen tussen de 25 en 32 weken AD, die 14-21 dagen na de eerste kuur CCS (betamethason of dexamethason) nog niet bevallen waren en nog steeds een hoog risico hadden op vroeggeboorte. Exclusie: vrouwen met een contra-indicatie voor corticosteroiden, vrouwen die chronisch CCS gebruikten, aanwijzingen voor	Setting: 80 centra in 20 landen Interventie: -nullipara 263 (28%) -spontane vroeggeboorte in vg 322 (34%) -gemiddelde AD bij randomisatie 29,3±2,0 -PROM 149 (16%) Controle: -nullipara 252 (27%) -spontane vroeggeboorte in	N=935 2 doses van 12 mg Betamethason (een combinatie van 6 mg betamethason Sodium fosfaat en 6 mg betamethason sodium acetaat (Celestone, Schering-Plough Corporation, Madison, NJ, USA)—intra musculair 24 uur na elkaar	N=918 gelijke placebo (samenstelling van aluminum monostearaat; Eminent Services Corporation, Frederick, MD, USA)	Primair: perinatale mortaliteit (<28 dagen postpartum of ontslag) of neonatale morbiditeit. Neonatale morbiditeit is gedefinieerd als 1 van de volgende: ernstige RDS, BPD, IVH graad III of IV, cysteuze PVL of NEC.	Kinderen blootgesteld aan meerdere kuren CCS hadden gelijk risico op morbiditeit en mortaliteit als de kinderen in de placebogroep: 150 (12.9%) vs 143 (12.5%). Kinderen in de interventiegroep hadden een lager geboortegewicht (2216 g vs 2330 g, p=0,0026), waren kleiner (44,5 cm vs 45,4 cm; p<0,001), en een	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: (lastig te blinderen maar allen poogden dit te doen) Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
		chorioamniotitis, foetus met bekende congenitale afwijking, als de eerste kuur CCS al voor 23 wk gegeven was of als de zwangere eerder al meedeed aan de MACS studie. Vrouwen met een meerling zwangerschap konden deelnemen als een foetus voor 13 wk AD overleden was.	vg 334 (36%) -gemiddelde AD bij randomisatie 29,4±2,0 -PROM: 142 (15%)				kleinere hoofdomtrek (31,1 cm vs 31,7 cm; p<0,001).	Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse:+ Financiering:geen conflict vermeld	
Garite 2009	RCT (multicenter dubbelblind placebo gecontroleerd) N=437 Doel: het evalueren van behandeling met één gerichte herhaalde kuur CCS bij vrouwen met een risico op vroeggeboorte die al een 1 ^e kuur gehad hebben (>7 dg ervoor)	Inclusie: Vrouwen met een een- of tweeling zwangerschap met intacte vliezen bij 25-32+6 weken AD, die een tweede episode van dreigende vroeggeboorte doormaken binnen 7 dagen en die een eerste kuur CCS kregen minimaal 14 dagen voor inclusie en voor 30 weken AD. Exclusie: bekende ernstige foetale afwijkingen, drie- of meerlingen, ontsluiting van ≥5 cm, gebroken vliezen, klinische chorioamnionitis,	Interventie: -maternale lftd: 29±6 jr -AD bij inclusie: 29,5 ±2,2 wk -nullipara: 96 (43%) -kaukasisch: 133 (59,6%) -Maternale GBS: 28 (12,6%) Controle: -maternale lftd: 29±6 jr -AD bij inclusie: 29,4±1,9 wk -nullipara: 84 (39%) -kaukasisch: 84 (93,3%) -Maternale GBS: 28 (13%)	N=223 Een herhaalde kuur betamethason 12 mg i.m., 2 dosis die 24 uur na elkaar worden gegeven	N=214 Placebo	Primair: samengestelde neonatale morbiditeit bij babies geboren <34 weken Samengestelde morbiditeit was gedefinieerd als 1 of meer van de volgende: RDS, BPD, ernstige IVH (graad III of IV), PVL, bewezen sepsis, NEC, perinatale sterfte Secundair: vroeggeboorte voor 34 wk, alleen RDS, AD bij geboorte, geboortegewicht,	Er was een significante reductie in de primaire uitkomstmaat van samengestelde neonatale morbiditeit <34 weken in de interventiegroep vs placebo (43,9% vs 63,6%; OR, 0,45; 95%-BI 0,27-0,75; P<0,002) en een significante reductie in RDS, beadmings behoefte en gebruik van surfactant. Perinatale mortaliteit en ander morbiditeiten	Randomisatie: + Toewijzing verborgen:+ Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd:+ Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:+ Follow-up voldoende (≥80%):+ Intention-to-treat analyse:+	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
		indicaties waarvoor pt al corticosteroiden gebruikt (bij longaandoeningen), HIV of actieve tuberculose.				IUGR, hoofdomtrek, noodzaak voor behandeling met surfactant, Pneumothorax en maternale infectieuze morbiditeit.	waren gelijk in beide groepen Wanneer alle neonate (ook >34 wk) geanalyseerd werden was er nog steeds een significante reductie in de primaire uitkomstmaat aantoonbaar in de interventiegroep (32,1% vs 42,6%, OR 0,65; 95%-BI 0,44-0,97; P<0,0034) en verbetering in longaandoeningen.	Financiering: geen conflict	
McEvoy 2010	RCT (dubbelblind) N=85 moeders (113 kinderen) Doel: om de respiratoire compliantie en functionele rest capaciteit te vergelijken bij kinderen die een gerichte herhaalde kuur CCS kregen versus een placebogroep.	Inclusie: Zwangeren met een AD van 26 tot 34 weken; minimaal 14 dagen na de eerste kuur CCS; met nog steeds een risico op vroeggeboorte (inschatting zorgverlening). Exclusie: Meerlingen groter dan tweelingen; insulijn afhankelijk DM; klinische chorioamnionitis; ernstige foetale afwijkingen of congenital afwijkingen; eerste kuur CCS gegeven	Interventiegroep: -maternale lftd 26,9±7,5 -blank: 30 (68%) -roken: 2 (5%) -AD bij toediening 2° kuur: 28,8±1,9 Controlegroep: -maternale lftd 28,6±6,4 -blank: 27 (66%) -roken: 11 (25%) -AD bij toediening 2° kuur: 30,3±2,1	N=44 Vrouwen kregen een gerichte herhaalde kuur CCS (2 i.m. injecties van 12 mg betamethason [Celestone Soluspan; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ] 24 uur na elkaar).	N=41 Vrouwen kregen een gelijke placebokuur (2 doses die identiek lijken aan de interventie medicatie en bestaan uit 25 mg cortison acetaat, een inactief steroid).	Primair: Vergelijking in Crs (passieve respiratoire compliantie) en FRC (functionele restcapaciteit). Alle kinderen werden <72 uur na de geboorte onderzocht op de longfunctie Secundair: “Andere pertinente klinische uitkomstmaten”	Er was geen significant verschil in geboortegewicht of hoofdomtrek. Kinderen in de interventiegroep hadden een toegenomen respiratoire compliantie (1,21 vs 1,01 mL/cm H2O/kg; gecorrigeerd 95%-BI 0,01-0,49; P <0,0433) vergeleken met placebo. Zuurstofbehoefte was 13% in de interventiegroep versus 29% in de	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
		<24 weken AD; chronisch CCS gebruik tijdens de zwangerschap voor andere indicaties.					placebo groep $\geq 30\%$ ($P < 0,05$). Patiënten die voor 34 weken bevallen waren hadden meer pulmonale voordeel bij de kuur.	Intention-to-treat analyse:+ Financiering: geen conflict Overig: Gestratificeerd naar AD ≤ 28 weken en > 28 weken.	

Hoofdstuk 5 Magnesiumsulfaat

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Duley 2003	Cochrane systematische review, meta-analyse N=11444 vrouwen (6 studies) Doel: evalueren van het effect van anticonvulsiva bij pre-eclampsie op zowel de vrouwen als de kinderen	Inclusie: RCT's die anticonvulsiva vergelijken met placebo of geen anticonvulsiva of een ander anticonvulsivum bij vrouwen emt pre-eclampsie. Quasi gerandomiseerde trials werden geëxcludeerd. Populatie: vrouwen met PE, onafhankelijk van of dit voor of na de bevalling is en of het een eenling of meerling zwangerschap is, en of de patient al	-	N=5722 Behandeling met een magnesiumsulfaat	N=5722 Placebo, geen behandeling of een ander anticonvulsivum (phenytoïne, diazepam, nimodipine, methyldopa)	Voor alle vrouwen: eclampsie, ernstige morbiditeit als gevolg van PE of gebruik van anticonvulsiva (zoals nierfalen, hartstilstand, lever falen, beroerte, coagulopathie en ademdepressie) en gebruik van zorgsystemen (zoals dialyse, beademing, opname op de IC, opnameduur).	6 studies vergeleken magnesiumsulfaat met placebo of geen anticonvulsivum. Het risico op eclampsie was meer dan de helft lager in de magnesiumsulfaat groep RR 0,41 95%-BI 0,29-0,58; NNT 100 95% BI 50-100. Het risico op sterfte was niet significant verlaagd met 46% bij de vrouwen in de magnesium	Randomisatie: + Toewijzing verborgen:+ Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd:+ Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:+ Follow-up voldoende ($\geq 80\%$):+ Intention-to-treat	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
		eerder een behandeling met anticonvulsiva heeft gehad. eview.					<p>groep (RR 0,54 95%-BI 0,26-1,10). Voor ernstige maternale morbiditeit RR 1,08 95%-BI 0,89-1,32. Bijwerkingen werden significant vaker gerapporteerd in de magnesium groep (24% versus 5%; RR 5,26 95%-BI 4,59- 6,03; NNT voor harm = 6, 95%-BI 6-5).</p> <p>De meest voorkomende bijwerking was het optreden van opvliegers. Het risico op abruptio van de placenta was lager in de magnesiumgroep (RR 0,64 95%-BI 0,50-0,83; NNT 100, 95% BI 50-1000). Vrouwen in de magnesium groep hadden een iets verhoogd risico (5%) op een sectio (95%-BI 1% - 10%). Er was geen verschil in het risico op perinatale sterfte (RR 1,04 95%-BI 0,93-1,15).</p>	<p>analyse:+</p> <p>Financiering: geen conflict</p> <p>Geplande subgroepanalyse op ernst van de PE</p>	

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Magpie 2002	RCT (multicenter) N=10141 vrouwen	Inclusie: Vrouwen met pre-eclampsie waarbij twijfel bestond over wel of niet behandelen met magnesiumsulfaat. Vrouwen met een eenling of meerling zwangerschap. Eerdere behandeling met een anticonvulsivum was toegestaan. Overige criteria: de vrouw was nog niet bevallen of was <24 uur postpartum; bloeddruk was 90 mm Hg diastolisch of 140 mm Hg systolisch of meer bij minimaal 2 onafhankelijke metingen; proteïnurie was \geq 1+. Exclusie: vrouwen met overgevoelghheid voor magnesium, een hepatisch coma, risico op nierfalen, of myastenia gravis. Vrouwen met oligurie	175 2 ^e en 3 ^e lijns ziekenhuizen in 33 landen. Interventie: -Maternale lftd: 27,1 \pm 6.7 -Primipara: 2604 (52%) -ernstige PE: 1303 (26%) Controle: -Maternale lftd: 27,2 \pm 6.7 -Primipara: 2591 (51%) -ernstige PE: 1349 (27%)	N=5068 Magnesiumsulfaat, oplaaddosis van 4 g (verdund en gedurende 10-15 min i.v. toegediend), gevolgd door onderhoudsdosering van 1 g/uur (totaal 24 uur). Indien zorgverlener intramusculaire toediening preferereert is dat ook toegestaan.	N=5068 Identieke placebo	Primair: Eclampsie Voor vrouwen die gerandomiseerd werden voor de bevalling waren de uitkomstmaten verder nog perinatale mortaliteit voor ontslag. Maternale sterfte was niet gespecificeerd als primaire uitkomstmaat (onvoldoende power) Lange termijn follow up (aparte studie) Secundair: Ernstige maternale morbiditeit (ademdepressie, pneumonie, hartstilstand, coagulopathie, nierfalen, leverfalen, pulmonaal oedeem, hersenbloeding, toxiciteit, staken behandeling door bijwerkingen, andere	Bijwerkingen: 1201 van de 4999 (24%) vrouwen uit de magnesium groep versus 228 van de 4993 (5%) van de placebo groep. Eclampsie: Magnesium groep had een 58% lager risico op eclampsie (95%-BI 40-71) dan de placebo groep (40; 0,8%, vs 96; 1,9%; 11 vrouwen met eclampsie minder per 1000 vrouwen. Maternale mortaliteit: Lager in de magnesium groep (RR 0,55 95%-BI 0,26-1,14). Neonatale mortaliteit: niet significant verschillend in beide groepen (576; 12,7% vs 558; 12,4%; RR 1,02; 99% BI-0,92-1,14). Abruptio placentae: significant lager in	Randomisatie: + Toewijzing verborgen:+ Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + (10 patiënten uiteindelijk toch ingelicht door omstandigheden) Effectbeoordelaar geblindeerd:+ Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:+ Follow-up voldoende (\geq 80%):+ (99,7%) Intention-to-treat analyse:+ Financiering: geen conflict	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
		(mictie <25 mL/uur) werden geïncludeerd, maar de hoeveelheid medicatie werd gehalveerd bij elke dosis.				bijwerkingen, een samengestelde uitkomstmaat. Overige extra uitkomstmaten zijn terug te lezen in het artikel	magnesium groep (RR 0,67; 99% BI 0,45–0,89).		

Hoofdstuk 6 Counselen neonatale prognose

Gebaseerd op consensus, geen evidence tabellen

Bijlage 5 Formulieren belangenverklaring



Verklaring omtrent mogelijke belangenverstrengeling en embargo met betrekking tot de richtlijn ‘hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte’ op initiatief van ‘NVOG’

Utrecht, 2010

Betreft: Richtlijn hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte

Geachte heer, mevrouw,

In verband met uw deelname aan de ontwikkeling van de richtlijn ‘hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte’ vragen wij u bijgevoegde verklaring in te vullen.

Mogelijke belangenverstrengeling:

Mogelijke belangenverstrengeling valt niet steeds te vermijden, maar de Orde van Medisch Specialisten en NVOG vinden het wel van belang dat hierover openheid bestaat. U wordt daarom gevraagd op bijgaand formulier te vermelden of u in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn ‘hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte’.

Hetgeen u in uw verklaring vermeldt zal bij het secretariaat van de NVOG opvraagbaar zijn.

Embargo

Gedurende de richtlijnontwikkeling rust een embargo op de teksten van de conceptrichtlijn. Dit betekent dat het zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever niet is toegestaan om passages uit de conceptrichtlijn, of de gehele conceptrichtlijn inclusief bijlagen zoals evidence-tabellen te verstrekken aan derden.

Ondergetekende verklaart zich door ondertekening akkoord met het bovenstaande.

_____ (naam)

_____ (handtekening)



Formulier belangenverklaring

Heeft u naar uw mening in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen?

Ja / Neen

Zo ja, wilt u aangeven uit welke activiteiten deze belangen voortvloeien en welke organisaties/bedrijven het betreft? Voorbeelden van activiteiten kunnen gevonden worden in consultatie/advisering, (na)scholing / cursus en ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek.

1. _____
2. _____
3. _____

Bij meer dan deze drie vermeldingen graag een extra blad bijvoegen.

Ondergetekende verklaart bovenstaande informatie naar waarheid te hebben ingevuld en mutaties t.a.v. bovenstaande te vermelden aan de voorzitter en secretaris van de werkgroep:

Betreft: richtlijn 'hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte'

Naam: _____

Afgevaardigde namens: _____

(handtekening)