



# ZWANGERSCHAPSBEGELEIDING

N. DEKKER, R. GOEMAES, J. NEIRINCKX, L. SEUNTJENS, K. SMETS





# ZWANGERSCHAPSBEGELEIDING

N. DEKKER, R. GOEMAES, J. NEIRINCKX, L. SEUNTJENS, K. SMETS

Gevalideerd door CEBAM in mei 2015

# INHOUD

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Inleiding .....                                                                                    | 1  |
| Klinische vragen .....                                                                             | 3  |
| Definities en begrippen .....                                                                      | 5  |
| 1. Opvolging van een zwangerschap in de eerste lijn .....                                          | 7  |
| 2. Diagnose van een zwangerschap .....                                                             | 9  |
| 2.1. Hoe wordt de duur van een zwangerschap berekend? .....                                        | 9  |
| 2.2. Welke labotesten worden aanbevolen voor diagnose? .....                                       | 10 |
| 3. Bevraging tijdens een eerste consult .....                                                      | 14 |
| 3.1. Moet de voorgeschiedenis bevraagd worden? .....                                               | 14 |
| 3.2. Welke risicofactoren bevragen tijdens het eerste zwangerschapsconsult? .....                  | 16 |
| 3.3. Welke risico's omtrent de levensstijl bevragen en wat is het advies? .....                    | 22 |
| 3.4. Hoe ervaart de vrouw haar zwangerschap? .....                                                 | 27 |
| 4. Onderzoeken tijdens een eerste consult .....                                                    | 30 |
| 4.1. Welk klinische onderzoeken tijdens het eerste consult? .....                                  | 30 |
| 4.2. Welk labo-onderzoeken tijdens het eerste consult? .....                                       | 31 |
| 4.2.1. Hoe worden de bloedgroep en antistoffen bepaald tijdens de zwangerschap? .....              | 31 |
| 4.2.2. Hoe wordt gescreend naar anemie en wat is het beleid? .....                                 | 33 |
| 4.2.3. Is screening naar hemoglobinoopathiën aanbevolen? .....                                     | 34 |
| 4.2.4. Screenen naar voorafbestaande diabetes? .....                                               | 35 |
| 4.2.5. Welke infecties opsporen bij aanvang van de zwangerschap? .....                             | 36 |
| 4.2.5.1. Opsporen van asymptomatische bacteriurie .....                                            | 36 |
| 4.2.5.2. Screenen naar seksueel overdraagbare infecties .....                                      | 36 |
| 4.2.5.3. Screenen naar andere infecties .....                                                      | 41 |
| 5. Informatie tijdens een eerste consult .....                                                     | 46 |
| 5.1. Welke praktische adviezen geven in verband met voeding? .....                                 | 46 |
| 5.2. Welk praktische adviezen geven in verband met extra vitaminen/mineralen? .....                | 49 |
| 5.3. Welke praktische adviezen geven rond de preventie van infecties? .....                        | 52 |
| 5.3.1. Hoe kan de zwangere een infectie met het cytomegalovirus (CMV) voorkomen? .....             | 52 |
| 5.3.2. Wat moet de zwangere doen in contact met varicella? .....                                   | 54 |
| 5.3.3. Welke vaccinaties zijn aanbevolen tijdens de zwangerschap? .....                            | 55 |
| 5.4. Welke andere praktische adviezen zijn zinvol? .....                                           | 58 |
| 5.4.1. Wat zijn de risico's tijdens reizen met vliegtuig/ auto? .....                              | 58 |
| 5.4.2. Welk advies bij (risicovolle) sporten? .....                                                | 60 |
| 5.4.3. Wat zijn de risico's van saunagebruik? .....                                                | 61 |
| 5.4.4. Wat zijn de risico's tijdens seks? .....                                                    | 62 |
| 6. Actieve opvolging van een zwangerschap .....                                                    | 62 |
| 6.1. Hoe gebeurt een prenatale screening? .....                                                    | 62 |
| 6.1.1. Welke aandoeningen opsporen? .....                                                          | 62 |
| 6.1.2. Welke onderzoeken zijn nodig voor prenatale screening? .....                                | 63 |
| 6.1.3. Hoe de resultaten uitleggen aan de zwangere? .....                                          | 66 |
| 6.1.4. Welke diagnostische invasieve testen bij positieve screening en wat zijn de risico's? ..... | 67 |
| 6.2. Hoe screenen naar zwangerschapsdiabetes en wat te doen bij een positief resultaat? .....      | 68 |
| 6.3. Hoe hypertensie en pre-eclampsie opsporen? .....                                              | 72 |
| 6.3.1. Moet men bij ieder consult de bloeddruk meten? .....                                        | 72 |
| 6.3.2. Wat is het belang van het opsporen van de proteïnurie en hoe frequent gebeurt dit? .....    | 73 |
| 6.3.3. Hoe proteïnurie bepalen? .....                                                              | 74 |
| 6.3.4. Welke klinische alarmsymptomen wijzen op pre-eclampsie? .....                               | 75 |
| 6.3.5. Wat te doen bij zwangerschapshypertensie en/of proteïnurie? .....                           | 76 |
| 6.4. Hoe de foetale groei en ontwikkeling volgen? .....                                            | 76 |
| 6.4.1. Hoe de fundushoogte meten en vanaf wanneer? .....                                           | 76 |
| 6.4.2. Hoe de foetale ligging bepalen en vanaf wanneer? .....                                      | 77 |



|                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.4.3. Wat is de waarde van het bepalen van de harttonen?                                                                                           | 78         |
| 6.4.4. Welke informatie geven bij verminderde kindsbewegingen?                                                                                      | 79         |
| 6.4.5. Moet men verwijzen voor een CTG (cardiotocografie) bij de opvolging van een normale zwangerschap?                                            | 80         |
| 6.4.6. Op welk tijdstip en waarom een echografie plannen bij de opvolging van de foetus in tweede en derde trimester?                               | 80         |
| 6.5. Met welk beleid vroegtijdige geboorte detecteren?                                                                                              | 82         |
| 6.5.1. Welke klachten doen vroegtijdige geboorte vermoeden?                                                                                         | 82         |
| 6.5.2. Kan men screenen op vroegtijdige geboorte?                                                                                                   | 82         |
| 6.5.3. Wat is de waarde van een echografische meting van de baarmoederhals?                                                                         | 84         |
| 6.6. Welke vaginale infecties actief screenen in de loop van de zwangerschap?                                                                       | 85         |
| 6.6.1. Groep B streptokokken                                                                                                                        | 85         |
| 6.6.2. Aspecifieke infectiescreening                                                                                                                | 87         |
| 6.7. Welk beleid volgen bij bepaalde vaginale infecties in de loop van de zwangerschap?                                                             | 88         |
| 6.7.1. Wat te doen bij een herpesinfectie?                                                                                                          | 88         |
| 6.7.2. Wat te doen bij een humaan papillomavirusinfectie?                                                                                           | 89         |
| 6.7.3. Wat te doen bij een candida-infectie?                                                                                                        | 90         |
| 6.7.4. Wat te doen bij een trichomonas-infectie?                                                                                                    | 90         |
| 6.7.5. Wat te doen bij een bacteriële vaginose?                                                                                                     | 91         |
| 6.7.6. Wat te doen bij een chlamydia-infectie?                                                                                                      | 93         |
| 6.8. Wat is het belang van de bespreking van borstvoeding in de loop van de zwangerschap?                                                           | 93         |
| <b>7. Begeleiding van veelvoorkomende klachten tijdens de zwangerschap</b>                                                                          | <b>95</b>  |
| 7.1. Welk adviezen geven bij misselijkheid en braken?                                                                                               | 95         |
| 7.2. Wat te doen bij pyrosis?                                                                                                                       | 96         |
| 7.3. Welke adviezen geven bij obstipatie?                                                                                                           | 97         |
| 7.4. Wat te doen bij hemorrhoiden?                                                                                                                  | 97         |
| 7.5. Welke adviezen geven bij kuitkrampen?                                                                                                          | 98         |
| 7.6. Welke aanpak adviseren bij varices?                                                                                                            | 98         |
| 7.7. Welk beleid voeren bij vaginaal bloedverlies?                                                                                                  | 99         |
| 7.8. Wat is bekkeninstabiliteit en wat te adviseren?                                                                                                | 100        |
| 7.9. Welke adviezen geven bij rugpijn?                                                                                                              | 100        |
| 7.10. Wat te doen bij het carpaletunnelsyndroom?                                                                                                    | 101        |
| <b>Samenwerking tussen huisarts en vroedvrouw/gynaecoloog</b>                                                                                       | <b>102</b> |
| <b>Kernboodschappen</b>                                                                                                                             | <b>105</b> |
| <b>Grade-classificatie</b>                                                                                                                          | <b>116</b> |
| <b>Randvoorwaarden</b>                                                                                                                              | <b>116</b> |
| <b>Toetselementen</b>                                                                                                                               | <b>117</b> |
| <b>Researchagenda</b>                                                                                                                               | <b>117</b> |
| <b>Totstandkoming</b>                                                                                                                               | <b>118</b> |
| Auteurs                                                                                                                                             | 118        |
| Onderzoeksprocedure en literatuuronderzoek                                                                                                          | 118        |
| Expertronde                                                                                                                                         | 121        |
| Veldtoetsing                                                                                                                                        | 122        |
| Validatie                                                                                                                                           | 123        |
| Update en financiering                                                                                                                              | 123        |
| <b>Bijlagen</b>                                                                                                                                     | <b>124</b> |
| Bijlage 1: Steekkaart Zwangerschapsbegeleiding                                                                                                      | 124        |
| Bijlage 2: Verwijsbrief voor de gynaecoloog (die wordt meegegeven aan patiënten die akkoord gaan met een gedeelde begeleiding van hun zwangerschap) | 126        |
| <b>Noten</b>                                                                                                                                        | <b>127</b> |
| <b>Lijst met afkortingen</b>                                                                                                                        | <b>177</b> |

## OMSCHRIJVING

**Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, Seuntjens L, Smets K. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. Antwerpen: Domus Medica; 2015.**

## AUTEURS

Nicole Dekker, Régine Goemaes, Jasna Neirinckx, Lieve Seuntjens, Karen Smets

met medewerking van Martine Goossens, Elissah Hendrickx, Ineke Meul, Sanne Vandenbosch en Esther Van Leeuwen

Afbeelding omslag: ingret/Bigstockphoto.com

**Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts** Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn zowel richtinggevend als ondersteunend en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

**Disclaimer** Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

## INLEIDING

### Epidemiologie

In 2012 waren er in België 126 993 geboorten, waarvan naar schatting 67 000 in Vlaanderen (exclusief Brussels Hoofdstedelijk Gewest).<sup>1</sup> Dit betekent dat een Vlaamse huisarts jaarlijks gemiddeld bijna 9 zwangeren in zijn praktijk heeft.<sup>2</sup> Huisartsen worden vaak geraadpleegd voor de vaststelling van een zwangerschap (dit geldt voor 7,27 op 1000 vrouwen die per jaar contact hebben met de huisarts), voor een miskraam (1,44 op 1000 vrouwen), voor allerlei problemen in de zwangerschap zoals infecties en tijdens de kraambedperiode.<sup>3</sup>

In 2013 daalde het aantal geboorten (-1285) in Vlaanderen voor het derde jaar op rij: het aantal geboorten bedroeg 67 424. Het percentage eerstbarende vrouwen bedroeg 44,8%, als laagste percentage in 17 jaar tijd. Bij 4346 vrouwen, één op vijftien (6,6%), trad de zwangerschap op na een onvruchtbaarheidsbehandeling na medisch begeleide voortplanting. Dat leidde bij 446 vrouwen (10,3% uit deze groep) tot de geboorte van een meerling. 37% van de meerlingen is een gevolg van artificiële reproductietechnieken. We zien ook een toename met de helft van onvruchtbaarheidsbehandelingen in vergelijking met tien jaar geleden.

In België bevalt een zeer hoog aantal vrouwen door middel van een keizersnede: maar liefst 20,3% van de bevallingen in 2013 gebeurde op die manier. Een kleine minderheid van de vrouwen bevalt thuis.

Experten zijn ervan overtuigd dat de preconceptionele en prenatale maatregelen in Vlaanderen kunnen verbeteren. Vooral gedragswijzigingen op gebied van levensstijl (roken, gewicht, werkomstandigheden,...) verdienen extra aandacht. Ook stellen zij dat onze verloskunde (té) sterk gebaseerd is op technologie (inductie, epidurale, episiotomie, sectio) en door het uitstellen van de zwangerschap hebben we veel nood aan vruchtbaarheidsbevorderende technologieën.<sup>4</sup>

### Doelstelling van de richtlijn

Zwangerschap en geboorte zijn unieke levenservaringen. Een zwangerschap is een natuurlijk en ingrijpend gebeuren dat mensen doet stilstaan bij hun vrouw of man zijn, bij het feit dat ze moeder en vader worden en bij veranderingen in de relatie met hun partner, ouders en andere kinderen. Dit schept vertrouwen, maar ook angsten. Deze richtlijn wil hiermee rekening houden en huisartsen helpen om met de huidige wetenschappelijke evidentie een zwangerschap optimaal te begeleiden, rekening houdend met de persoonlijke beleving en verwachtingen van de zwangere vrouw en haar partner.

De richtlijn Zwangerschapsbegeleiding is ontwikkeld voor gebruik door huisartsen en vroedvrouwen. Ze beschrijft een normale zwangerschap en bevat heldere afspraken, bespreekt 'informed consent', schenkt ruime aandacht aan de vragen die de zwangere vrouw en haar partner hebben en bevat informatie over eventuele gezondheidsrisico's. Zo kunnen toekomstige ouders meer verantwoordelijkheid opnemen en zelf voldoende geïnformeerde beslissingen nemen. Deze richtlijn biedt huisartsen en vroedvrouwen een handvat om samen met de gynaecoloog een actueel en optimaal prenataal beleid op te stellen en uit te voeren. De zwangere vrouw beheert haar medische gegevens zelf, bijvoorbeeld aan de hand van het moederboekje van Kind en Gezin. Dit bevordert de communicatie tussen de verschillende hulpverleners.

Preconceptieadvies behoort niet tot het bereik van deze richtlijn. Hiervoor verwijzen we naar de richtlijn Preconceptieadvies van Domus Medica.<sup>5</sup>

## Doelstelling van de herziening van de richtlijn

Sinds de publicatie van de eerste richtlijn in 2006 zijn de guidelines op internationaal vlak sterk verbeterd en kan men een verandering zien in de updating ervan. Richtlijnen worden opgesteld rond relevante klinische vragen, waarbij het antwoord op de vraag door een multidisciplinair team wordt beantwoord: gynaecologen, endocrinologen, vroedvrouwen en huisartsen werken daarin samen. Het ontwikkelen van een richtlijn is dan ook meer en meer een multidisciplinair gebeuren.

Er is een vernieuwde belangstelling bij (vrouwelijke) huisartsen om zwangerschappen mee te begeleiden. De eerste richtlijn heeft ervoor gezorgd dat er een verbetering kwam van de kennis bij huisartsen over de opvolging van de zwangerschap en heeft zo aanleiding gegeven tot zorgpaden van samenwerking met de andere hulpverleners, vroedvrouwen en gynaecologen op het terrein.<sup>6</sup>

Bij een toekomstige herziening zal het mogelijk zijn om dit te plannen per topic op het moment dat men in de literatuur vaststelt dat deze aan wijziging toe is. Tevens kan rond ieder topic een multidisciplinair team worden samengesteld. Nieuwe relevante vragen kunnen aan de richtlijn worden toegevoegd.

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor wie in de eerste lijn de opvolging van een normale zwangerschap tussen conceptie en 41 weken doet. De richtlijn bespreekt de aspecten van preventie die belangrijk zijn voor de opvolging.

De auteursgroep, bestaande uit huisartsen en een vroedvrouw, stelde een lijst van klinische vragen samen, die een goede opvolging van een normale zwangerschap mogelijk maakt.

## Doelpopulatie

Deze richtlijn beperkt zich tot gezonde zwangere vrouwen met een laag verloskundig risico die bevallen tussen  $\geq 37$  en  $< 42$  weken. Een bevalling met een zwangerschapsduur van  $< 37$  weken of  $\geq 42$  weken wordt niet langer als normaal beschouwd en valt dus niet binnen het bereik van deze richtlijn (zie bij definities en begrippen: laagrisicozwangerschap).

## KLINISCHE VRAGEN

### 1. Opvolging van een zwangerschap in de eerste lijn

#### 2. Diagnose van een zwangerschap

- 2.1. Hoe wordt de duur van een zwangerschap berekend?
- 2.2. Welke labotesten worden aanbevolen voor diagnose?

#### 3. Bevraging tijdens een eerste consult

- 3.1. Moet de voorgeschiedenis bevestigd worden?
- 3.2. Welke risicofactoren bevragen tijdens het eerste zwangerschapsconsult?
- 3.3. Welke risico's omtrent levensstijl bevragen en wat is het advies?
- 3.4. Hoe ervaart de vrouw haar zwangerschap?

#### 4. Onderzoeken tijdens een eerste consult

- 4.1. Welk klinische onderzoeken tijdens het eerste consult?
- 4.2. Welk labo-onderzoeken tijdens het eerste consult?
  - 4.2.1. Hoe worden de bloedgroep en antistoffen bepaald tijdens de zwangerschap?
  - 4.2.2. Hoe wordt gescreend naar anemie en wat is het beleid?
  - 4.2.3. Is screening naar hemoglobinoopathiën aanbevolen?
  - 4.2.4. Screenen naar voorafbestaande diabetes?
  - 4.2.5. Welke infecties opsporen bij aanvang van de zwangerschap?
    - 4.2.5.1. Opsporen van asymptomatische bacteriurie
    - 4.2.5.2. Screenen naar seksueel overdraagbare infecties
    - 4.2.5.3. Screenen naar andere infecties

#### 5. Informatie tijdens een eerste consult

- 5.1. Welke praktische adviezen geven in verband met voeding?
- 5.2. Welke praktische adviezen geven in verband met extra vitaminen/mineralen?
- 5.3. Welke praktische adviezen geven rond de preventie van infecties?
  - 5.3.1. Hoe kan de zwangere een infectie met het cytomegalovirus (CMV) voorkomen?
  - 5.3.2. Wat moet de zwangere doen in contact met varicella?
  - 5.3.3. Welke vaccinaties zijn aanbevolen tijdens de zwangerschap?
- 5.4. Welke andere praktische adviezen zijn zinvol?
  - 5.4.1. Wat zijn de risico's tijdens reizen met vliegtuig/auto?
  - 5.4.2. Welk advies bij (risicovolle) sporten?
  - 5.4.3. Wat zijn de risico's van saunagebruik?
  - 5.4.4. Wat zijn de risico's tijdens seks?

#### 6. Actieve opvolging van een zwangerschap

- 6.1. Hoe gebeurt een prenatale screening?
  - 6.1.1. Welke aandoeningen opsporen?
  - 6.1.2. Welke onderzoeken zijn nodig voor prenatale screening?
  - 6.1.3. Hoe de resultaten uitleggen aan de zwangere?
  - 6.1.4. Welke diagnostische invasieve testen bij positieve screening en wat zijn de risico's?
- 6.2. Hoe screenen naar zwangerschapsdiabetes en wat te doen bij een positief resultaat?

### 6.3. Hoe hypertensie en pre-eclampsie opsporen?

6.3.1. Moet men bij ieder consult de bloeddruk meten?

6.3.2. Wat is het belang van het opsporen van de proteïnurie en hoe frequent gebeurt dit?

6.3.3. Hoe proteïnurie bepalen?

6.3.4. Welke klinische alarmsymptomen wijzen op pre-eclampsie?

6.3.5. Wat te doen bij zwangerschapshypertensie en/of proteïnurie?

### 6.4. Hoe de foetale groei en ontwikkeling volgen?

6.4.1. Hoe de fundushoogte meten en vanaf wanneer?

6.4.2. Hoe de foetale ligging bepalen en vanaf wanneer?

6.4.3. Wat is de waarde van het bepalen van de harttonen?

6.4.4. Welke informatie geven bij verminderde kindsbewegingen?

6.4.5. Moet men verwijzen voor een CTG (cardiotocografie) bij de opvolging van een normale zwangerschap?

6.4.6. Op welk tijdstip en waarom een echografie plannen bij de opvolging van de foetus in tweede en derde trimester?

### 6.5. Met welk beleid vroegtijdige geboorte detecteren?

6.5.1. Welke klachten doen vroegtijdige geboorte vermoeden?

6.5.2. Kan men screenen op vroegtijdige geboorte?

6.5.3. Wat is de waarde van een echografische meting van de baarmoederhals?

### 6.6. Welke vaginale infecties actief screenen in de loop van de zwangerschap?

6.6.1. Groep B streptokokken

6.6.2. Aspecifieke infectiescreening

### 6.7. Welk beleid volgen bij bepaalde vaginale infecties in de loop van de zwangerschap?

6.7.1. Wat te doen bij een herpesinfectie?

6.7.2. Wat te doen bij een humaan papillomavirusinfectie?

6.7.3. Wat te doen bij een candida-infectie?

6.7.4. Wat te doen bij een trichomonasinfectie?

6.7.5. Wat te doen bij een bacteriële vaginose?

6.7.6. Wat te doen bij een chlamydia-infectie?

### 6.8. Wat is het belang van de bespreking van borstvoeding in de loop van de zwangerschap?

## 7. Begeleiding van veelvoorkomende klachten tijdens de zwangerschap

7.1. Welk adviezen geven bij misselijkheid en braken?

7.2. Wat te doen bij pyrosis?

7.3. Welke adviezen geven bij obstipatie?

7.4. Wat te doen bij hemorrhoiden?

7.5. Welke adviezen geven bij kuitkrampen?

7.6. Welke aanpak adviseren bij varices?

7.7. Welk beleid voeren bij vaginaal bloedverlies?

7.8. Wat is bekkeninstabiliteit en wat te adviseren?

7.9. Welke adviezen geven bij rugpijn?

7.10. Wat te doen bij het carpaletunnelsyndroom?

## DEFINITIES EN BEGRIPPEN

### Eerstelijnsgezondheidszorg

Eerstelijnsgezondheidszorg is de zorg aangeboden door zorgverstrekkers in dat segment van de gezondheidszorg waarop gebruikers een beroep doen voor een eerste deskundige opvang, een behandeling of een meer continue begeleiding van gezondheidsproblemen, al dan niet na verwijzing door een andere zorgaanbieder of door een organisatie, dienst of persoon met een meer gespecialiseerd zorgaanbod; het aanbieden van de eerste deskundige opvang bij gezondheidsproblemen (art. 2).<sup>7</sup>

### Zorgverstrekkers op de eerste lijn

Een zorgverstrekker op de eerste lijn is een in de eerstelijnsgezondheidszorg werkzame apotheker, arts, diëtist, kinesist, logopedist, tandarts, verpleegkundige, vroedvrouw of beroepsbeoefenaar van een andere door de Vlaamse regering bepaalde discipline, met uitzondering van de arts-specialist en met inbegrip van feitelijke of juridische entiteiten die hen groeperen in mono- of multidisciplinair verband (art. 4).<sup>8</sup>

### Samenwerkingsverbanden in de eerstelijnsgezondheidszorg

Samenwerkingsverbanden in de eerstelijnsgezondheidszorg zijn vormen van samenwerkingsverbanden op niveau van de praktijkvoering in het kader van de eerstelijnsgezondheidszorg, met inbegrip van samenwerkingsverbanden tussen individuele en/of associaties van zorgverstrekkers (art. 8).<sup>9</sup>

### Eerste lijn in de zwangerschapsbegeleiding

Vroedvrouw en huisarts kunnen de begeleiding van een zwangerschap in de eerste lijn doen, in samenwerking met een gynaecoloog.

### Laagrisicozwangerschap

Het risicoprofiel van de vrouw wordt bepaald door de aan- en/of afwezigheid van risicofactoren. Een laagrisicoprofiel, of een normale zwangerschap, kan worden gedefinieerd als de afwezigheid van elk identificeerbaar risico dat bijkomende zorg of maatregelen noodzaakt. De aanwezigheid van een factor die een matig tot hoog risico voor moeder en/of kind impliceert, vraagt een hogere alertheid van de zorgverstrekker en kan zich vertalen in bijkomende zorg of maatregelen.

De niet-limitatieve lijst bevat een samenvatting van de belangrijkste risicofactoren die bijkomende zorg of maatregelen, additioneel aan de voorliggende richtlijn, noodzaken (*zie kader blz. 6*).<sup>10</sup> Dit betekent echter niet dat al deze zwangerschappen enkel in de tweede lijn opgevolgd moeten worden.

### Normale geboorte

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) definieert een normale geboorte als een geboorte die spontaan begint en als laag risico wordt beschouwd bij het begin van de bevalling, en ook zo blijft tijdens de hele bevalling en geboorte. Het kind (eenlinggeboorte) wordt spontaan geboren tussen 37 en 42 voldragen zwangerschapsweken. Na de geboorte bevinden moeder en kind zich in goede conditie.<sup>11</sup>



Niet-limitatieve lijst van risicofactoren die mogelijk bijkomende zorg of maatregelen vergen.

### Algemene risicofactoren

Leeftijd: <16 of >40 jaar; gewicht: BMI (GIL 2) <18 of >35; suboptimale socio-economische omstandigheden; risicogedrag: roken, alcohol- en druggebruik; geneesmiddelengebruik; soa; risico's op het werk; andere persoonlijke, familiale en genetische risicofactoren

### Anamnese en klinisch onderzoek

#### • Medische risicofactoren

Hart- en vaatziekten, hypertensie, trombose, longembool, nierziekten, metabole aandoeningen, stollingsstoornissen, neurologische aandoeningen, longziekten, hematologische aandoeningen, auto-immuunziekten, maligniteiten, ernstige infecties, psychiatrische aandoeningen en elke andere voorafbestaande pathologie die van belang kan zijn tijdens de zwangerschap

#### • Gynaecologische risicofactoren

Baarmoederpathologie (anatomische afwijkingen, chirurgische ingrepen, afwijkende cytologie,...), bekkenafwijkingen, bekkenbodemafwijkingen of voorafgaande chirurgie, aanwezigheid van IUD, voorgeschiedenis van besnijdenis

#### • Obstetrische risicofactoren

Belaste obstetrische voorgeschiedenis, rhesus-iso-immunisatie en bloedgroepantagonisme, herhaald miskraam, cervixinsufficiëntie of cerclage, pre-eclampsie (HELLP), prenatale bloedingen, vroeggeboorte, groei-afwijkingen, keizersnede, grote multipariteit, ernstige perinatale morbiditeit en sterfte, moeilijke bevalling, postpartumpsychose of -depressie

### Risicofactoren ontwikkeld tijdens huidige zwangerschap

#### • Algemene risicofactoren

Late prenatale zorg, psychiatrische stoornis, afstandskind

#### • Medische risicofactoren

Hyperemesis gravidarum, zwangerschapsdiabetes, zwangerschapshypertensie, stollingsstoornis, trombo-embolie, maligniteiten en infectieuze aandoeningen

#### • Obstetrische risicofactoren

Amniocentesis en vlokkentest, meerlingzwangerschap, mors in utero, dreigende vroeggeboorte, cervixinsufficiëntie, bloedingen, abruptio placentae, vruchtwaterverlies, negatieve of positieve discrepantie, symfyseolyse, obstetrisch relevante uterus myonotus, rhesus-iso-immunisatie en bloedgroepantagonisme, abnormale cervixcytologie (HSIL), serotiniteit

### Geboorte

De geboorte van één kind, levend of dood, van  $\geq 500$  gram of van  $\geq 22$  weken bij een onbekend geboortegewicht. Indien beide onbekend, dan geldt een lengte van  $\geq 25$  cm als criterium.<sup>12</sup>

### Vroeggeboorte

Bevalling vóór de 37e zwangerschapsweek.<sup>13</sup>

### Laag geboortegewicht

Een geboortegewicht van <2500 gram.<sup>14</sup>

### Tienerzwangerschap

Een zwangerschap bij vrouwen tussen 15 en 19 jaar, of jonger dan 20 jaar.<sup>15</sup>

# 1. OPVOLGING VAN EEN ZWANGERSCHAP IN DE EERSTE LIJN

---

## Aanbeveling

- Een laagrisicozwangerschap kan in de eerste lijn opgevolgd worden. (*Grade 1A*)
  - Voor een nullipara met een laagrisicozwangerschap wordt een schema van tien consultaties aanbevolen. (*Grade 1B*)
  - Voor een multipara met een laagrisicozwangerschap volstaat een schema van zeven consultaties. (*Grade 2B*)
- 

## Toelichting

Een laagrisicozwangerschap kan worden gedefinieerd als de afwezigheid van elk identificeerbaar risico dat bijkomende zorg of maatregelen noodzaakt.

Vroedvrouwen en huisartsen zijn goed geplaatst om een laagrisicozwangerschap op te volgen. De routinematige opvolging van deze zwangerschappen door gynaecologen lijkt de perinatale uitkomsten niet te verbeteren in vergelijking met een opvolging in de eerste lijn en het verwijzen naar obstetrici indien complicaties opduiken. Een vereiste voor deze aanbeveling is het opvolgen van vroedvrouw- of huisartsgeleide zorgmodellen.

Een matige reductie van het traditionele aantal prenatale consultaties is niet geassocieerd met een toename in nadelige maternale en perinatale uitkomsten. Over het algemeen toonden vrouwen in de groep met een gereduceerd aantal raadplegingen zich hierover minder tevreden, onder andere omdat zij de tijdsperiode tussen de prenatale consultaties te lang vonden.<sup>16</sup> Vanaf 1 oktober 2014 mogen vroedvrouwen, die afstudeerden vanaf het academiejaar 2014-2015 of die het diploma 'gespecialiseerde toegepaste farmacologie' hebben gevolgd en geslaagd zijn in het examen, bepaalde medicatie voorschrijven in het kader van de normale zwangerschapsopvolging, de praktijk van de normale bevalling en de zorg aan gezonde pasgeborenen.<sup>17</sup>

De inhoud van elk consult is terug te vinden in de steekkaart (zie *bijlage 1*). De richtlijn gaat uitgebreid in op het eerste consult omdat dit belangrijk is bij het detecteren van de mogelijke risico's bij aanvang van de zwangerschap.

## Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op drie systematische reviews<sup>18</sup> en vier andere RCT's<sup>19</sup>, alsook recentere reviews van 2010, 2012 en 2013.

In lage- en midden-inkomenslanden was de perinatale mortaliteit in de groep met een gereduceerd aantal prenatale consultaties verhoogd (581/27 680) in vergelijking met de groep met het standaard aantal prenatale raadplegingen (439/23 643; RR 1,15; 95%-BI 1,01-1,32).<sup>20</sup>

Eén systematische review van drie studies met 3041 vrouwen met een laagrisicozwangerschap beoordeelde de klinische effectiviteit en de perceptie van prenatale zorg aan de hand van het type prenatale zorgverlener. Tussen de vroedvrouw- en huisartsgeleide zorg en de obstetricusgeleide zorg werden geen verschillen vastgesteld met betrekking tot vroegtijdige geboorte, keizersnede, anemie, urineweginfecties, prenataal bloedverlies en perinatale mortaliteit. In de groep zwangeren die vroedvrouw- en huisartsgeleide zorg kregen, werden echter significant minder vrouwen met PIH (Pregnancy Induced Hypertension) (Peto OR 0,56; 95%-BI 0,45-0,70) en pre-eclampsie (Peto OR 0,37; 95%-BI 0,22-0,64) gezien dan in de groep zwangeren die obstetricusgeleide zorg kregen. Dit resultaat kan echter zowel

aan een verminderde incidentie als aan een verminderde detectie te wijten zijn. Tussen de twee groepen werd geen significant verschil vastgesteld in de mate van tevredenheid van de geboden zorg. Gebaseerd op deze meta-analyse van 3041 vrouwen kan worden gesteld dat voor vrouwen met een laagrisicozwangerschap het risico op nadelige maternale en perinatale uitkomsten in vroedvrouw- en huisartsgeleide prenatale zorgprogramma's gelijkwaardig is aan het risico in obstetricusgeleide zorgmodellen.<sup>21</sup>

Eén systematische review van zeven (quasi-)gerandomiseerde studies met 9148 vrouwen beoordeelde de evidentie in verband met de effectiviteit van verschillende zorgmodellen gebaseerd op een gereduceerd aantal prenatale raadplegingen.<sup>22</sup> Deze zorgmodellen werden vergeleken met zorgmodellen gebaseerd op een standaard aantal prenatale consultaties. In hoge-inkomenslanden toonden de resultaten geen significant verschil tussen beide zorgmodellen met betrekking tot maternale en neonatale uitkomsten. Zwangeren rapporteerden in deze landen echter minder tevredenheid over het aantal prenatale raadplegingen, onder andere omdat zij de periode tussen de consultaties te lang vonden of het aantal raadplegingen als te weinig beschouwden. Aangezien er in de verschillende geïncludeerde studies een aanzienlijke variatie bestond in de manier waarop tevredenheid over de zorg werd gemeten, konden tevredenheidsdata niet worden gepoold. De resultaten van deze systematische review moeten met omzichtigheid geïnterpreteerd worden, aangezien in verschillende studies een risico op bias aanwezig was. In geen van de studies kon blinding van studieparticipanten of zorgverleners worden toegepast. Van de zeven studies gebruikte één een quasi-gerandomiseerd design; in twee studies was blinding van randomisatie niet beschreven; vier studies van goede kwaliteit gebruikten een random sequentie met goede blinding van randomisatie. De quasi-gerandomiseerde studie had een grote loss-to-follow-up (27%). Ook in één van de gerandomiseerde onderzoeken was de uitval hoog (30%). Omwille van deze redenen werd deze aanbeveling niet sterk aangeraden.

Een recentere systematische review includeerde 13 studies (16 242 vrouwen) die het verschil tussen vroedvrouwgeleide zorg en andere modellen vergeleek.<sup>23</sup> Vrouwen die de vroedvrouwgeleide zorg kregen, hadden minder regionale analgesie (gemiddeld risico (RR) 0,83; 95%-BI 0,76-0,90), episiotomie (gemiddelde RR 0,84, 95%-BI 0,76-0,92) en instrumentele geboorte (gemiddelde RR 0,88, 95%-BI 0,81-0,96), en hadden meer intrapartum analgesie/anesthesie (gemiddelde RR 1,16; 95%-BI 1,04-1,31), spontane vaginale geboorte (gemiddelde RR 1,05; 95%-BI 1,03-1,08), aanwezigheid van een bekende vroedvrouw (gemiddelde RR 7,83; 95%-BI 4,15-14,80) en een langere duur van de arbeid (mediaan verschil (in uren) 0,50; 95%-BI 0,27-0,74). Er was geen verschil in keizersneden (gemiddelde RR 0,93; 95%-BI 0,84-1,02). Er was echter een gebrek aan consistentie in het meten naar vrouwen hun tevredenheid en op puntstelling van de kostprijs van de verschillende modellen. De meerderheid van de studies gaf een hoge graad van maternale tevredenheid bij de vroedvrouwgeleide zorg. Er was een gelijkaardige trend voor kostenbesparing vergeleken met de andere modellen.

Een recente Cochrane-systematic review die tien studies includeerde (N=11 795 vrouwen) kon tevens geen duidelijke conclusies trekken in verband met continuïteit van de hulpverleners/hulpverleningsteam en ook hier waren verschillende studies met confounding factoren en risico voor bias.<sup>24</sup>

## 2. DIAGNOSE VAN EEN ZWANGERSCHAP

### 2.1. Hoe wordt de duur van een zwangerschap berekend?

---

#### Aanbeveling

- De berekening van de zwangerschapsduur gebeurt het nauwkeurigst door bepaling van de kruin-romplengte tijdens een vroege echografie (tussen 10 weken en 13 weken en 6 dagen). (Grade 1A)
  - De zwangerschapsduur kan worden berekend door de minder nauwkeurige Late Menstrual Period (LMP). (Grade 2C)
- 

#### Toelichting

De zwangerschapsduur kan op verschillende manieren worden bepaald.

Men kan de zwangerschapsduur berekenen met de zogenaamde Late Menstrual Period (LMP)-methode. Hierbij telt men bij de eerste dag van de laatste menstruatie 282 dagen op. De geschatte bevalling met deze methode is niet nauwkeurig en wordt beïnvloed door de leeftijd van de moeder, eerdere bevallingen, Body Mass index (BMI) en roken. Met de toepassing van deze methode worden er meer pre- en postterme geboortes geregistreerd. Een veel nauwkeurigere bepaling van de zwangerschap gebeurt door de meting van de kruin-romplengte met behulp van echografie. Een vroege echografie wordt aangeraden aan iedere zwangere vrouw die tussen de 10 weken en 13 weken + 6 dagen zwanger is. Het is nuttig om een meer exacte zwangerschapsduur vast te stellen en om eventuele meerdere vruchten te detecteren. Het vermindert tevens het aantal geïnduceerde bevallingen na 41 weken en 6 dagen.<sup>25</sup>

Indien de kruin-romplengte meer dan 84 mm is of wanneer de zwangerschapsduur (meer dan) 14 weken bedraagt, gebeurt de bepaling door een hoofdomtrek of bipariëtale meting.

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voor accuraatheid voornamelijk op observationele studies<sup>26</sup> baseert, die zich voor effectiviteit eveneens voornamelijk op observationele studies<sup>27</sup> baseert, alsook op een Cochrane systematische review.

Een Deense studie vergeleek de voorspelde bevallingsdatum door LMP, CRL (crown-rump-length) en bipariëtale diameter (BPD) met de werkelijke bevallingsdatum in een populatie van zwangere vrouwen die verdeeld werden met een zekere en met een onzekere LMP.<sup>28</sup> 657 spontane bevallingen werden geanalyseerd, met 339 in de zekere en 318 in de onzekere LMP-groep. Gezonde vrouwen die geïnccludeerd werden tijdens de eerste visite, ondergingen een echografie in het eerste en tweede trimester. De mediane voorspel-foutmarge (voorspelde – werkelijke bevallingsdatum) door echografie in het eerste en tweede trimester en de cycluslengte gecorrigeerde LMP waren 2,32, 0,16 en 3,00 dagen bij vrouwen met een zekere LMP en 1,71, 0,00 en 3,00 bij vrouwen zonder zekere LMP. De mediane zwangerschapsduur bij de bevalling ingeschat door echografie in het eerste en tweede trimester en door LMP afhankelijk van de cycluslengte was 282, 280 en 283 dagen in beide groepen.

Een andere Deense studie vergeleek de foutmarge in de voorspelde bevallingsdatum tussen BPD en LMP.<sup>29</sup> 14 805 spontane bevallingen met een betrouwbare LMP werden geïnccludeerd en de voorspelde bevallingsdatum werd berekend op basis van twee veronderstellingen: een gemiddelde lengte van de zwangerschap van 280 of 282 dagen. De gemiddelde

discrepanantie tussen de voorspelde bevallingsdatum door bipariëtale meting (BPD) en LMP en de spontane bevallingsdatum was 7,96 en 8,63 dagen ( $P < 0,0001$ ). Door 282 in plaats van 280 dagen op te tellen bij de eerste dag van de laatste menstruatie werd de fout van de LMP-methode gereduceerd van 8,63 naar 8,41 dagen, met een reductie van postterme bevallingen van 7,9% naar 5,2% en een verhoging van preterme geboorten van 3,96% naar 4,48%. Geen van de gecombineerde modellen van LMP en BPD waren superieur ten opzichte van BPD alleen.

De recentere Cochrane review van 11 studies gaf aan dat echografie vroeg in de zwangerschap is geassocieerd met een reductie van inductie na 41 weken en 6 dagen zwangerschapsduur (RR 0,59; 95%-BI 0,42-0,83).<sup>30</sup>

## 2.2. Welke labotesten worden aanbevolen voor diagnose?

### Aanbeveling

- Een hCG-bepaling in urine is een snelle en voldoende betrouwbare methode om een zwangerschap vast te stellen. *(Grade 2C)*
- Overweeg (serum) hCG enkel bij twijfelachtig of onverwacht negatief urine hCG-resultaat. *(Grade 2C)*
- Bepaal (serum) hCG om een vroege zwangerschap op te sporen en vroege zwangerschapscomplicaties te identificeren (zoals: spontane abortus, Extra-Uteriene Graviditeit (EUG),...). *(Grade 1B)*

### Toelichting

#### Urinetest

Voor veel vrouwen is een zwangerschapstest (thuis of bij de huisarts) de eerste stap naar een bevestiging van een zwangerschap. Bepaling van Human Chronic Gonadotropin (hCG) is de belangrijkste test die gebruikt wordt voor de vroege detectie van een zwangerschap na een gemiste menstruatie (4e week van zwangerschap).<sup>31</sup> Dit kan gebeuren met behulp van een urinetest, zowel kwalitatief als kwantitatief. Elk urinestaal is bruikbaar. Wanneer men voor de dag van de gemiste menstruatie test of wanneer men accurater wil testen, is, omwille van een hogere hCG-concentratie, de eerste ochtendurine het meest optimaal. Wanneer de urine hCG-bepaling positief is, kan worden uitgegaan van een zwangerschap en dient bijgevolg, tenzij aan complicaties of een miskraam wordt gedacht, geen serum hCG bepaald te worden.

De waarden van hCG in urine variëren echter extreem rond de gemiste maandstonden. Bovendien zijn er tal van factoren die een rol spelen bij een vals-negatieve of vals-positieve uitslag.<sup>32</sup>

#### Serumtest

Omstreeks de 4e dag na de bevruchting (8e-9e dag na de ovulatie met bevruchting) komt hCG in de maternale circulatie.<sup>33</sup> Serum hCG is pas detecteerbaar vanaf de 14e-17e dag na de bevruchting door zowel de sensitieve Enzyme Immuno Assay (EIA) als fluoroimmunoassay, een zeer gevoelige techniek op basis van fluorescentie-spectrometrie.

In de eerste 8 weken van de zwangerschap verdubbelt serum hCG ongeveer elke twee dagen. Dit kan echter erg variëren, net als de individuele hCG-resultaten erg kunnen variëren op eender welk moment van de eerste 8 weken zwangerschapsduur.<sup>34</sup> Serum hCG-waarden bereiken een plateau rond 8-12 weken.

## Vals-negatieve en vals-positieve resultaten bij urinetest en serumtest.

### Urinetest

#### Vals-negatieve uitslagen kunnen ontstaan door:

- late implantatie
- telfout bij het berekenen van de gemiste menstruatie
- vroegtijdig miskraam (en hierdoor een uitgestelde menstruatie)
- uitgestelde ovulatie
- verlengde implantatietijd waardoor een vertraging van hCG-productie optreedt
- gebruikersfout
- te snelle bepaling na conceptie
- zeer verdunde urine
- Hook-effect door interferentie/ oversaturatie
- bepaalde medicatie: diuretica, promethazine (doch geen case reports die deze hypothese bevestigen)

#### Vals-positieve resultaten kunnen ontstaan door:

- vroege miskraam kan een vals-positief resultaat geven voor en in 2-3 dagen volgend op de gemiste menstruatie
- menselijke fout/ gebruikersfout
- aanwezigheid van bloed of proteïne in urine
- familiaal hCG-syndroom
- medicatie: acetylsalicylzuur (aspirine), carbamazepine, methadone
- hoge pH in urine
- aanwezigheid van semen

### Serumtest

#### Vals-positieve resultaten kunnen ontstaan door:

- EUG
- trofoblast- en andere kankers
- interferentie door de aanwezigheid van (heterofiele) antilichamen
- eindstadium van nierinsufficiëntie
- medicatie: anticonvulsiva, anti-parkinsonmedicatie, bepaalde antilichamen, hypnotica, promethazine en kalmeermiddelen zoals phenothiazine
- exogene IM of orale toediening van recombinant of urinair hCG-preparaten

#### Vals-negatieve resultaten kunnen ontstaan door:

- te snelle bepaling na conceptie
- Hook-effect (dit is een negatief resultaat door oversaturatie waardoor het tracermateriaal wegspoelt, waardoor een vals-negatief testeresultaat bekomen wordt)
- interferentie door antistoffen
- aanwezigheid van zeer hoge concentraties van hCG-varianten

Wanneer vroegtijdig (in 48 uur) geen verdubbeling gebeurt en er bijgevolg vroeger een plateau optreedt, kan dit wijzen op een niet-levensvatbare zwangerschap. Wanneer men persisterend lage hCG-concentraties vindt in de vroege zwangerschap is het patroon het meest voorspellend voor een Pregnancy of Unknown Location (PUL). De verdubbelingsrate is een indicatie en geen diagnostische test voor een falende zwangerschap. Hetzelfde geldt voor persisterend lage hCG-waarden.<sup>35</sup>

Bij twijfel zal de echografie een zwangerschap aantonen en een EUG uitsluiten. Men moet wel bedachtzaam zijn dat het vinden van een positieve serum zwangerschapstest en de afwezigheid van een vruchtzak bij vroege echografie soms een foutieve diagnose van ecto-

pische zwangerschap kan opleveren of een foutieve diagnose van invasieve gestationele trofoblastische ziekte met de nodeloze (medicamenteuze, chemo of andere) therapieën tot gevolg.

### **Urinetest versus serumtest**

Vaak wordt een positieve urinetest gevolgd door een serum hCG-bepaling, voornamelijk vanuit het perspectief van de patiënte en haar verwachting om een positieve thuistest bevestigd te zien door een hCG-bepaling in serum. Dit brengt een onnodige economische meerkost met zich mee. Wanneer men geen gebruik kan maken van een POC urine hCG-bepalingsmethode of wanneer dit door de patiënt te duur wordt geacht, kan men overwegen om serum hCG te bepalen. Deze bepaling is, samen met de andere testen in het eerste consult, echter meestal niet nuttig en zal een hogere kost meebrengen voor de patiënt.

We maken best een afweging tussen urine- en serumtesten en hun belang. Een urinetest is gebruiksvriendelijker en comfortabeler voor de patiënt. Het is beter beschikbaar en geeft snel een (kwalitatief) resultaat. Er is geen noodzaak van een voorschrift en het is een niet-invasieve test.

Daartegenover staat dat serumtesten een betere diagnostische efficiëntie hebben: een hogere sensitiviteit, een betere detectie van alle hCG-isovormen, minder gevoelig voor het Hook-effect (saturatie) of verdunning en vochtstatus. De diagnose van zwangerschap kan vroeger gesteld worden. Het geeft een kwantitatief resultaat en kan in opvolging van eventuele complicaties en zwangerschapsuitkomsten worden gebruikt. Een enkele meting dient te gebeuren voor diagnostische doeleinden.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op reviewartikels en studies.

Elke in de handel te verkrijgen urinetest is gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van hCG in de urine (kwalitatieve bepaling). De accuraatheid die alle fabrikanten van zwangerschapstesten claimen, is meer dan 99%. Dit houdt in dat de fabrikant enkel moet bewijzen dat urine van een niet-zwangere vrouw met een bijvoeging van commerciële hCG in meer dan 99% van de gevallen onderscheiden kan worden van een gelijkaardig aantal urine-stalen zonder bijvoeging van hCG. De bovengrens van de referentiewaarde is 3,1 IU/l bij niet-zwangere vrouwen van <50 jaar en 4,4 IU/l bij niet-zwangere vrouwen van >50 jaar.<sup>36</sup>

In een studie over thuiszwangerschapstesten werd berekend dat er een detectiegrens van 12,5 IU/l nodig was om 95% van de zwangerschappen op het tijdstip van de gemiste menstruatie op te sporen. Een test met een detectielimiet van 100 IU/l zou ongeveer 16% van de zwangerschappen detecteren op het tijdstip van de gemiste menstruatie.<sup>37</sup>

De *over the counter* (OTC) te verkrijgen zwangerschapstesten presteren gewoonlijk beter dan de door de fabrikant geclaimde detectiewaarde van 25 IU/l (i.e. 0,4 tot 6,3 IU/l) en zelfs beter dan de kwalitatieve *point of care* (POC)-testen waarvan de analytische detectiewaarde varieert van 6,3 tot 12,5 IU/l.<sup>38</sup>

Een studie geeft aan dat hCG-waarden erg kunnen verschillen, zowel voor hCG-waarden in urine als in serum. In urine variëren de hCG-concentraties van 12 tot 2548 IU/L voor de vierde zwangerschapsweek en 13 tot 6046 IU/L voor de vijfde zwangerschapsweek. In beide weken zijn vals-negatieve resultaten mogelijk.<sup>39</sup>

De detectiegrens van de huidige zwangerschapstesten, wanneer gebruikgemaakt wordt van de sensitieve EIA en fluoroimmunoassay, ligt respectievelijk op 25 IU/l en 1 IU/l. De

bovengrens (97,5 percentiel) van de referentiewaarde is 3,0 IU/l bij niet-zwangere vrouwen van <50 jaar. Dit verhoogt tot 5,4 IU/l bij niet-zwangere vrouwen van >50 jaar.

De diagnostische cut-off voor zwangerschap is een hCG-concentratie van >25 IU/l in het serum. Tussen 5 en 25 IU/l betreft het een onduidelijk resultaat en <5 IU/l is een negatief resultaat. Bij een onduidelijk resultaat wordt de test best herhaald na drie dagen.<sup>40</sup>

Het percentage van hCG-waarden lager dan de detectiegrens bij urinezwangerschapstesten is hoger dan bij conventionele serum-immunoassay. Dit komt omdat 100% sensitiviteit pas bereikt kan worden bij alle urine-immunoassays wanneer aan drie voorwaarden wordt voldaan: een hCG-waarde van >6,3 IU/l, een verlengde afleestijd en (enkel) duidelijke resultaten als positief beschouwen.<sup>41</sup>

De aanwezigheid van heterofiele antilichamen komt in 1 op 3300 vrouwen in zulke hoge concentraties voor dat ze interfereren met de immunoassays, met laagpositieve serum hCG-waarden tot gevolg.<sup>42</sup>



## 3. BEVRAGING TIJDENS EEN EERSTE CONSULT

### 3.1. Moet de voorgeschiedenis worden bevraagd?

---

#### Aanbeveling

- Bevraag:
    - (relevante) medische, gynaecologische, obstetrische en psychiatrische voorgeschiedenis; (GPP)
    - immuniteit voor toxoplasmose, rubella en varicella; (GPP)
    - voorkomen van congenitale aandoeningen in de familie (tot 3e graad). (GPP)
  - Wees bedacht op bepaalde genetische aandoeningen die ook etnisch bepaald zijn. (GPP)
- 

#### Toelichting

##### Voorgeschiedenis

Het doel van het navragen van de persoonlijke voorgeschiedenis is om te bepalen of men de zwangerschap zelf verder kan begeleiden in de eerste lijn of dat men, omwille van bijkomende risico's, de zwangere beter verwijst naar de tweede lijn voor verdere opvolging. Bij risicozwangerschappen kan, afhankelijk van het risico, de opvolging van de zwangere eventueel gebeuren door een samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn, mits regelmatig overleg.

##### Medische voorgeschiedenis

Hart- en vaatziekten, hypertensie, trombose, longembool, nierziekten, metabole aandoeningen, stollingsstoornissen, neurologische aandoeningen, longziekten, hematologische aandoeningen, auto-immuunziekten, maligniteiten, ernstige infecties en elke andere voorafbestaande pathologie die van belang kan zijn tijdens de zwangerschap.

##### Gynaecologische en obstetrische voorgeschiedenis

Baarmoederpathologie (anatomische afwijkingen, chirurgische ingrepen, cervix, afwijkende cytologie), bekkenafwijkingen, bekkenbodemafwijkingen of voorafgaande chirurgie, aanwezigheid van spiraaltje (IUD) en voorgeschiedenis van genitale mutilatie.

Bevraag belaste obstetrische voorgeschiedenis, resus-iso-immunisatie en bloedgroep-antagonisme, maar ook herhaalde miskramen, cervixinsufficiëntie of cerclage, pre-eclampsie (HELLP), prenatale bloedingen, vroeggeboorte, groeiafwijkingen, keizersnede, grande multipariteit, ernstige perinatale morbiditeit en sterfte en moeilijke bevalling.

##### Psychiatrische problemen

Bevraag depressie, psychose, postpartumpsychose of -depressie. Zwangere vrouwen met een specifieke voorgeschiedenis van psychische aandoeningen of een medicamenteuze behandeling worden best opgevolgd in samenwerking met de tweede lijn. Indien een ernstige psychiatrische aandoening zich voordoet, dringt verwijzing naar gespecialiseerde psychiatrische zorg zich op.

##### Status toxoplasmose, rubella en varicella

Bij een gekende positieve immuniteit voor toxoplasmose en rubella dient niet opnieuw getest te worden aangezien deze levenslang positief blijven.

Indien de immuunstatussen van toxoplasmose en varicella negatief zijn, worden hygiënische en voedingsmaatregelen aanbevolen.

### **Familiale congenitale aandoeningen**

Het familiaal voorkomen van volgende aandoeningen kan worden bevraagd; bij positieve anamnese is verwijzing naar een dienst genetica voor verdere counseling aangewezen: mucoviscidose, spinale musculaire atrofie, hemoglobinoopathiën zoals thalassemie en sikkelcelanemie, en mentale retardatie/trage ontwikkeling/autisme als uiting van fragiele X-syndroom. Daarnaast zijn er nog andere aandoeningen zoals neurofibromatose, ziekte van Huntington, ziekte van Duchenne, congenitale doofheid, gespleten verhemelte/lip, metabole stapelingsziekten en congenitale hartafwijkingen.

Sommige ziekten zijn een gevolg van mutatie op één genoom en zijn aldus na informed consent verder te screenen: mucoviscidose, spinale musculaire atrofie, hemoglobinoopathiën zoals thalassemie en sikkelcelanemie en mentale retardatie/ trage ontwikkeling/ autisme als uiting van fragiele X-syndroom.

De Joodse bevolking is at risk voor een hele rij aandoeningen waaronder Tay Sachs, die gescreend kunnen worden.

### **Basis van de aanbeveling**

Delen van deze aanbeveling zijn gebaseerd op een NICE-richtlijn, een Cochrane review, een reviewartikel, een consensus en een KCE-rapport.

Bij aanvang van de zwangerschap is in de meeste richtlijnen een algemene consensus over bovenstaande vragen. De gegevens in verband met de voorgeschiedenis zijn geïnspireerd op de tabel die gebruikt is in het KCE-rapport van 2004.<sup>43</sup>

### **Psychiatrische voorgeschiedenis**

Deze aanbeveling in verband met depressie is gebaseerd op consensus in de NICE-richtlijn en een Cochrane review. De Folia Farmacotherapeutica van BCFI werd geraadpleegd in verband met de Belgische context. Omwille van de lage evidentie die op consensus is gebaseerd, werd geen *Grade* toegekend.

Uit studies blijkt dat een associatie tussen antenatale en postnatale depressie vastgesteld is. Met betrekking tot het effect van depressie op obstetrische complicaties zijn de studies het dan weer niet eens. Een studie rapporteert een sterke associatie tussen het voorkomen van antenatale depressie en het vervolgens ontwikkelen van een postpartumdepressie.<sup>44</sup> Een andere studie concludeert geen effect tussen depressie en obstetrische complicaties.<sup>45</sup> Een reviewartikel stelt een associatie vast tussen angst en depressie met preterm arbeid (OR 2,1; 95%-BI 1,1-4,1).<sup>46</sup> Een Cochrane review in verband met preventie van postnatale psychose vond meer vragen dan antwoorden gezien geen studies konden worden geïncludeerd.<sup>47</sup>

### **Familiale congenitale aandoeningen**

Deze aanbeveling is gebaseerd op een consensus en reviewartikels. Een reviewartikel stelt dat er vooruitgang is in de bepaling van het genoom en de detectie van dragerschap voor mutaties van deze genomen.<sup>48</sup> Een aantal aandoeningen zijn op die manier makkelijker op te sporen bij de ouders, zodat counseling mogelijk wordt.

## 3.2 Welke risicofactoren bevragen tijdens het eerste zwangerschapsconsult?

### Aanbeveling

- Bevaag risicofactoren in verband met het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie: (*Grade 1B*)
  - leeftijd van 40 jaar of ouder,
  - nullipariteit,
  - zwangerschapsinterval van méér dan tien jaar,
  - familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie,
  - voorgeschiedenis van pre-eclampsie,
  - BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of meer,
  - voorafbestaande hypertensie,
  - voorafbestaande nierziekte,
  - meerlingzwangerschap.
- Bevaag risicofactoren die samengaan met een verhoogde kans op zwangerschapsdiabetes: (*GPP*)
  - obesitas,
  - gevorderde maternale leeftijd,
  - familiale voorgeschiedenis van diabetes,
  - voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes,
  - kind met geboortegewicht >4500 g,
  - origine uit etnische minderheden,
  - sterke gewichtstoename tijdens jonge volwassenheid,
  - roken.

Risicofactoren ter detectie van vroegtijdige geboorte moeten niet systematisch bevaagd worden. (*Grade 2C*)

- Wees alert voor een groter risico op complicaties bij een leeftijd van de zwangere onder 20 of boven 40 jaar. (*Grade 1C*)
- Identificeer zwangere vrouwen die genitale mutilatie hebben ondergaan zo vroeg mogelijk in de prenatale zorg door dit voorzichtig na te vragen. Prenataal onderzoek zal het mogelijk maken de intrapartale zorg te plannen. (*GPP*)

### Toelichting

#### Algemene risicofactoren

Nog een paar andere risicofactoren zijn: suboptimale sociaaleconomische omstandigheden, Seksueel Overdraagbare Infectie (SOI) en laat starten van de prenatale zorg.

#### Zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie

In 2013 werd bij 3104 zwangeren in Vlaanderen hypertensie vastgesteld. Dit komt overeen met 4,6% van de zwangeren.<sup>49</sup>

#### Zwangerschapsdiabetes

In 2013 werd in Vlaanderen bij 3,3% van de zwangeren (N=2191) diabetes geregistreerd.<sup>50</sup> Behandeling van zwangerschapsdiabetes is belangrijk. Daarom bestaat er in Vlaanderen een consensus rond screening en opvolging van zwangerschapsdiabetes, waarbij gekozen wordt voor veralgemeende screening door bepaling van nuchtere glucose bij aanvang van de

zwangerschap op zijn minst wanneer risicofactoren aanwezig zijn.<sup>51</sup> Indien geen risicofactoren aanwezig zijn, kan de patiënte opteren om deze test niet uit te voeren. In de geadapteerde NICE-richtlijn wordt vooral gewerkt met bevraging van risicofactoren bij aanvang van de zwangerschap.

### **Vroegtijdige geboorte**

Bevragen van risicofactoren met het oog op de tijdige detectie van vroegtijdige geboorte is weinig effectief. Dit geeft onnodige stress aan de toekomstige moeder. In de literatuur zijn geen goede risicoscoresystemen onderzocht.<sup>52</sup>

Een voorgeschiedenis van vroegtijdige geboorte is de meest significante en consistente geïdentificeerde risicofactor voor vroeggeboorte. Berekeningen suggereren dat de recurrentiegraad in deze groep van vrouwen 22,5% is, wat 2,5 keer hoger ligt dan zonder voorgeschiedenis van spontane vroegtijdige geboorte.<sup>53</sup> Het risico verhoogt wanneer er meer dan één vroegtijdige geboorte was. Bij een eenmalig voorval is het recurrentierisico 15%. Dit stijgt naar 32% wanneer twee vroegtijdige geboorten optraden.<sup>54</sup>

Momenteel stelt men dat vroegtijdige geboorte een gevolg is van een complex mechanisme van factoren waarbij de baarmoeder in rust overgaat naar een actieve baarmoeder of waarbij de vliezen vroegtijdig breken (PPROM). Maternale risicofactoren zijn enerzijds demografisch-etnisch. De zwarte zwangere heeft twee- tot driemaal meer kans op deze aandoening dan haar blanke collega. Spaanse en Aziatische zwangeren hebben minder kans.

Daarnaast is er een associatie met demografisch-sociale aspecten. Lage sociale status en opleiding, jonge en oudere leeftijd van de zwangere, alsook alleenstaande moeders zijn gelinkt aan een verhoogde kans op vroeggeboorte. Verder spelen factoren als stresserende banen, lange uren, fysiek zware arbeid, onzekere woonsituatie en andere zware emotionele stressfactoren een rol in het optreden van vroeggeboorte.

Bovendien is de kans op vroeggeboorte ook groter indien de zwangerschap minder dan zes maanden op een andere zwangerschap volgt. Indien de vorige zwangerschap vroegtijdig eindigde, is de kans op herhaling hiervan volgens sommige onderzoekers twee- tot vijfmaal groter. Ten slotte speelt de start-BMI van de zwangere vrouw ook een rol. Een lage BMI is geassocieerd met verhoogde kans op vroeggeboorte. Een hoge BMI is enerzijds beschermend, maar anderzijds geassocieerd aan een verhoogde kans op zwangerschapshypertensie en zwangerschapsdiabetes die op hun beurt weer voor een vroeggeboorte verantwoordelijk kunnen zijn. Depressie, infecties tijdens de zwangerschap, bloedingen en te veel of te weinig vruchtwater verhogen het risico op vroegtijdige geboorte eveneens. Roken verhoogt het risico op vroegtijdige geboorte tot tweemaal.<sup>55</sup>

### **Leeftijd**

Zwangere vrouwen van jonger dan 20 jaar of ouder dan 40 jaar hebben een groter risico op complicaties. Tienerzwangerschappen gaan vaker gepaard met slechte socio-economische omstandigheden en soms gepaard met complicaties omwille van een nog immatuur lichaam. Boven de 40 jaar is er méér risico op hypertensie, zwangerschapsdiabetes en downsyndroom.

### **Genitale mutatie**

De meeste vrouwen die genitale mutilatie hebben ondergaan, zijn afkomstig uit 28 Afrikaanse landen, hoewel sommige in Azië of in het Midden-Oosten leven. Prevalentiecijfers

van méér dan 90% zijn vastgesteld in Djibouti, Guinea, Somalië, Eritrea, Mali, Sierra Leone en Soedan.<sup>56</sup>

Genitale mutilatie wordt eveneens méér en méér vastgesteld in Europa, Australië, Canada en de USA, en dit voornamelijk bij immigranten uit bovenvermelde landen.<sup>57</sup> Genitale mutilatie vormt een verhoogd risico op complicaties bij de partus.

### **Basis van de aanbeveling**

#### **Algemeen**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, de VDV-VVOG – Domus Medica consensus 2012 en een KCE-rapport.

Bij aanvang van de zwangerschap is in de meeste richtlijnen een algemene consensus over bovenstaande vragen. De gegevens hierboven zijn geïnspireerd op de tabel die gebruikt is in het KCE-rapport van 2004.<sup>58</sup>

#### **Hypertensie en pre-eclampsie**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voor het zwangerschapsinterval baseert op case-control- en cohortstudies en op een consensus en een reviewartikel.<sup>59</sup> In 2013 werd bij 3104 zwangeren in Vlaanderen hypertensie vastgesteld. Dit komt overeen met 4,6% van de zwangeren.<sup>60</sup>

Een studie uit Noorwegen (2002) evalueerde de effecten van zowel het zwangerschapsinterval als verandering van partner op het risico op pre-eclampsie. 551 478 vrouwen die twee of meerdere keren van een eenling bevielen en 209 423 vrouwen die drie of meerdere keren van een eenling bevielen, werden onderzocht. De resultaten toonden dat het risico in een tweede of een derde zwangerschap direct gerelateerd was met de tijd die verstreken was sinds de vorige bevalling. De associatie tussen het risico op pre-eclampsie en zwangerschapsinterval was méér significant dan de associatie tussen het risico op pre-eclampsie en verandering van partner. Als het zwangerschapsinterval méér dan tien jaar bedroeg, dan bleek het risico op pre-eclampsie overeen te komen met het risico bij nullipare vrouwen. Na correctie voor de aan- of afwezigheid van verandering van partner, maternale leeftijd en jaar van bevalling, nam de kans op pre-eclampsie met 1,12 toe voor elk jaar dat het interval toenam (OR 1,12, 95%-BI 1,11-1,13).<sup>61</sup>

Een Deense cohortstudie (2001) ging na of het zwangerschapsinterval interfereerde met het paternale effect (effect van de vader) op pre-eclampsie of pre-eclampsie kon modifieren. De outcome van de tweede (voldragen) zwangerschap werd onderzocht bij 8401 vrouwen die tijdens de tweede zwangerschap een pre-eclampsie ontwikkelden. De Deense studie concludeerde dat een lang interval tussen zwangerschappen geassocieerd was met een significant hoger risico op pre-eclampsie in een tweede zwangerschap wanneer er geen pre-eclampsie was geweest in de eerste zwangerschap en indien de vader dezelfde was.<sup>62</sup>

Een grote clinical trial uitgevoerd in de USA ging na of er maternale demografische of klinische karakteristieken waren die voorspellend zijn voor pre-eclampsie. Een totaal aantal van 2947 vrouwen met een enkele foetus werden prospectief opgevolgd vanaf het moment van de randomisatie op 13-27 weken zwangerschapsduur tot het einde van de zwangerschap. De studie toonde aan dat hogere systolische en diastolische bloeddrukken tijdens het eerste consult geassocieerd waren met een hogere incidentie van pre-eclampsie (3,8%

bij vrouwen met een diastolische bloeddruk <55 mmHg en 7,4% bij vrouwen met een diastolische bloeddruk van 70-84 mmHg). De rekrutering was echter beperkt tot vrouwen met een eerste bloeddrukmeting van  $\leq 135/85$  mmHg.<sup>63</sup>

Een *population-based nested case-control* studie uit Noorwegen (2000) bestudeerde de associatie tussen reeds ontwikkelde risicofactoren voor pre-eclampsie en verschillende manifestaties van de ziekte. Een totaal van 323 gevallen van pre-eclampsie en 650 gezonde 'controles' werden geselecteerd. De studie vond dat een systolische bloeddruk van  $\geq 130$  mmHg, vergeleken met een waarde van <110 mmHg bij de eerste meting gedaan voor 18 weken, significant geassocieerd was met de ontwikkeling van pre-eclampsie later in de zwangerschap (gecorrigeerde OR 3,6; 95%-BI 2,0-6,6). De associatie tussen een diastolische bloeddruk van  $\geq 80$  mmHg, vergeleken met een waarde van <60 mmHg, was vergelijkbaar maar niet significant (gecorrigeerde OR 1,8; 95%-BI 0,7-4,6).<sup>64</sup>

### Zwangerschapsdiabetes

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op verschillende artikels (een health technology assessment, een reviewartikel, observationele studies en case-control studies), een Cochrane review en de consensusprocedure VDV-VVOG – Domus Medica.<sup>65</sup>

Een systematische review (2002) over de screening naar zwangerschapsdiabetes toonde volgende risicofactoren voor het ontwikkelen van zwangerschapsdiabetes: obesitas, gevorderde maternale leeftijd, familiale voorgeschiedenis van diabetes, origine uit etnische minderheden, sterke gewichtstoename tijdens jonge volwassenheid en roken (op het moment van de bevraging).<sup>66</sup>

Een systematische review gepubliceerd in 2007 in de USA onderzocht de graad van en de factoren geassocieerd met het terugkomen van zwangerschapsdiabetes bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis. Een totaal van 13 studies werden geïnccludeerd. De resultaten toonden dat de graad van het terugkomen van glucose-intolerantie tijdens opeenvolgende zwangerschappen sterk verschilde tussen de studies. De meest consistente voorspeller van recurrentie in de toekomst bleek niet-blanke origine te zijn, hoewel de 'dilutie' van de rassen binnen een studie niet altijd duidelijk omschreven waren. De graad van terugkomen van glucose-intolerantie varieerde tussen 30% en 84% na de index zwangerschap. De recurrentiegraad was hoger in etnische minderheidengroepen (52-69%), vergeleken met lagere recurrentiegraden in non-Hispanic blanke populaties (30-37%). Geen andere risicofactoren bleken consistent geassocieerd met recurrentie van zwangerschapsdiabetes.<sup>67</sup>

Een prospectieve population-based studie uitgevoerd in Zweden bood aan alle niet-diabetische zwangere vrouwen een 75 g OGTT aan op 28-32 weken zwangerschapsduur. Risicofactoren hier gebruikt waren: familiale voorgeschiedenis van diabetes (eerstegraads-verwant), obesitas ( $\geq 90$  kg), eerdere baby 'Large for Gestational Age' (LGA) ( $\geq 4500$  g) of voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes. De resultaten toonden dat van de vrouwen die effectief een OGTT kregen, 1,7% gediagnosticeerd werd met zwangerschapsdiabetes. De risicofactoren met de sterkste associatie waren voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes (12/61, OR 23,6; 95%-BI 11,6-48,0) en eerdere macrosome baby (9/61, OR 5,59; 95%-BI 2,68 tot 11,7). Andere risicofactoren waren: familiale voorgeschiedenis van diabetes (13/61, OR 2,74; 95%-BI 1,47-5,11), niet-Scandinavisch (13/61, OR 2,19; 95%-BI

1,18-4,08), gewicht  $\geq 90$  kg (8/61, OR 3,33; 95%-BI 1,56-7,13), BMI van  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (11/61, OR 2,65; 95%-BI 1,36-5,14) en leeftijd van  $\geq 25$  jaar (55/61, OR 3,37; 95%-BI 1,45-7,85).<sup>68</sup>

Een case-control studie uitgevoerd in Australië (2001) vergeleek screening naar risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes met veralgemeende of universele screening.

De resultaten waren de volgende: voor een leeftijd van  $\geq 25$  jaar OR 1,9 (95%-BI 1,3-2,7), voor een BMI van  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> OR 2,3 (95%-BI 1,6-3,3), voor 'hoogrisico-origine' OR 2,5 (95%-BI 2,0-3,2) en voor familiale voorgeschiedenis van diabetes OR 7,1 (95%-BI 5,6 tot 8,9). Wanneer men deze vier criteria gebruikte voor screening, bleek dat 313 gevallen van zwangerschapsdiabetes (0,6%) gemist zouden worden en dit aantal zou worden gedetecteerd op 1025 gescreende vrouwen zonder zwangerschapsdiabetes (17%).<sup>69</sup>

Een RCT uitgevoerd in 2000 in de USA vergeleek eveneens een screeningsprogramma gebaseerd op risicofactoren met een veralgemeende screeningsprogramma. De groep die het screeningsprogramma op basis van risicofactoren volgde, kreeg een 3 uurs 100 g OGTT-belastingstest op 32 weken zwangerschapsduur wanneer er minimum 1 risicofactor aanwezig was. De groep die het veralgemeende screeningsprogramma volgde, kreeg een 50 g GCT en vervolgens een 3 uurs 100 g OGTT als het plasmagluucose 1 uur na de GCT  $\geq 7,8$  mmol/liter was. De resultaten toonden dat de Positive Predictive Value (PPV's) van de risicofactoren de volgende waren: eerstegraadsverwant met type 2 diabetes 6,7%, eerstegraadsverwant met type 1 diabetes 15%, eerdere baby van  $>4,5$  kg 12,2%, glycosurie in huidige zwangerschap 50%, macrosomie in huidige zwangerschap 40% en polyhydramnios in huidige zwangerschap 40%. De detectiegraad van het veralgemeende screeningsprogramma was significant hoger dan die van de screening gebruikmakende van risicofactoren (2,7% versus 1,45%).<sup>70</sup>

In 2007 werden drie guidelines vergeleken (NICE, ADA en ADIPS) die selectieve screening aanboden op basis van risicofactoren.<sup>71</sup> Ze kwamen tot het besluit dat de sterkste determinerende factoren de volgende waren: vroeger doorgemaakte zwangerschapsdiabetes (OR 10,7; 95%-BI 5,4-21,1), maternelle leeftijd van  $\geq 40$  jaar (OR 7,0; 95%-BI 2,9-17,2) en een BMI van  $\geq 35$  (OR 6,1; 95%-BI 3,0-12,1).

Een recente Cochrane review die vier studies (N=3972 vrouwen), waarvan één RCT, includeerde, onderzocht de effecten van de verschillende methoden van screening naar zwangerschapsdiabetes.<sup>72</sup> De conclusie blijft echter nog steeds dat er onvoldoende evidentie is dat screening naar zwangerschapsdiabetes de outcome voor moeder en kind verbetert, onafhankelijk van de gebruikte methode (met vragenlijst of met bloedname, nuchter of 50 g belasting).

### **Vroegtijdige geboorte**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op reviewartikels, een Cochrane systematische review en een KCE-rapport.<sup>73</sup>

In 2013 bedroeg in Vlaanderen de globale frequentie van vroeggeboorte (<37 weken) 7,4%: 6,5% bij de eenlingen en 57,8% bij de meerlingen. In 1991 beviel 94,7% op of na 37 weken. Sinds 2004 schommelt het percentage à terme bevallingen tussen 92,4 en 92,9%.<sup>74</sup>

De Cochrane systematische review vond geen studies die een risicoscoresysteem gebruikten ter preventie van vroeggeboorte, waardoor ze geen conclusies kon trekken.<sup>75</sup>

Een reviewartikel includeerde drie studies: twee prospectieve cohortstudies en één retrospectieve cohort.<sup>76</sup> Alle drie zijn het multicentrische studies met voldoende grote cohorten.

Hoewel de drempelwaarden van de screeningstests verschillend waren in de drie studies en andere outcome dan vroegtijdige geboorte <37 weken ook geëvalueerd werd, werden toch alleen resultaten gegeven in geval van een voorgeschiedenis van vroegtijdige geboorte bij >20 weken als screeningstest én outcome vroeggeboorte bij >37 weken. In de drie studies varieerden sensitiviteit en specificiteit van 19% tot 67% en van 73% tot 97% respectievelijk. De test had een hoge LR+ van 5,78 (95%-BI 4,47-7,46) in één studie (882), maar LR- was 0,84 (95%-BI 0,80-0,89). Voor twee andere studies varieerden de waarden van LR+ van 2,26 tot 2,74 en van LR- van 0,45 tot 0,77. Bij meta-analyse stelde men significante statistische heterogeniteit ( $P < 0,00001$ ) vast voor zowel de positieve als de negatieve LR. De totale LR+ was 2,83 (95%-BI 2,53-3,16) en de totale LR- was 0,76 (95%-BI 0,72-0,80).

**Leeftijd**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn en een cohortstudie. In Vlaanderen zijn in 2013 zeven op tien vrouwen bij hun bevalling tussen 25 en 34 jaar. Eén op 73 vrouwen (N=936) is een tiener, wat minder is dan in 2012. Eén op 40 is  $\geq 40$  jaar op het moment van de partus. Het gaat hierbij om 1673 vrouwen (2,5%). Ter vergelijking: in 1991 bevielen 0,8% vrouwen op of na hun veertigste. De gemiddelde leeftijd van zowel de primipare als de multipare vrouw is gestagneerd rond 28 en 31 jaar; 1 vrouw op 38 is jonger dan 20 jaar als ze voor de eerste maal bevalt; 1 vrouw op 11 is  $\geq 35$  jaar bij haar eerste bevalling en 1 op 71 is  $\geq 40$  jaar.<sup>77</sup> Leeftijd is onder andere een risicofactor voor zwangerschapsdiabetes: PPV 4,7% bij een leeftijd hoger dan 30 jaar en 4,0% bij een leeftijd hoger dan 25 jaar.<sup>78</sup> De tabel geeft de kans op een kind met het downsyndroom in relatie tot de leeftijd van de moeder weer.<sup>79</sup>

**Tabel: De kans op een kind met het downsyndroom in relatie tot de leeftijd van de moeder.**

| Leeftijd van de moeder in het eerste trimester | Kans op een kind met het downsyndroom (per 1000) |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 20-25 jaar                                     | <1                                               |
| 26-30 jaar                                     | 1-2                                              |
| 31-35 jaar                                     | 2-5                                              |
| 36-40 jaar                                     | 6-15                                             |
| 41-45 jaar                                     | 20-61                                            |

In de Generation R-studie uit Rotterdam werden in een prospectieve cohortstudie 8838 moeders en kinderen gevolgd.<sup>80</sup> De leeftijd van de moeders, sociodemografische kenmerken en levensstijlfactoren werden opgelijst en later met de hospitaalgegevens geanalyseerd. Tienermoeders en moeders ouder dan 40 jaar werden dan in outcome vergeleken met de groep van 30- tot 34,9-jarige moeders. Tienermoeders (<20 jaar) lijken een verhoogde kans op het krijgen van een baby met een laag geboortegewicht te hebben (SGA: OR 1,6; 95%-BI 1,1-2,5) en moeders van >40 jaar hebben een verhoogde kans op het krijgen van een baby met een hoog geboortegewicht (LGA: OR 1,3; 95%-BI 0,8-2,4). Maar rekening houdend met de sociodemografische gegevens en levensstijlfactoren verdween dit verschil bij de tienermoeders, doch bleef dit behouden bij de moeders van >40 jaar.



### Genitale mutilatie

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een aantal studies en een recente Cochrane review.<sup>81</sup>

Episiotomieën en perineale scheuren zijn de meest gerapporteerde complicaties, met een statistisch significant hoger aantal episiotomieën bij nullipare vrouwen die genitale mutilatie ondergingen vergeleken met vrouwen zonder genitale mutilatie (89% versus 54%).

Er is ook evidentie voor toegenomen foetale distress en lagere Apgar-scores bij vrouwen met genitale mutilatie in vergelijking met vrouwen zonder genitale mutilatie.<sup>82</sup>

Er is eveneens evidentie voor een hogere incidentie van postpartumbloedingen, maternale sterfte, foetale sterfte, postpartum genitale wondinfectie en fistelvorming ten gevolge van genitale mutilatie.<sup>83</sup>

Een recente Cochrane systematische review onderzocht mogelijke interventies voor de verbetering van maternale uitkomsten bij genitale mutilatie.<sup>84</sup> Ze kon geen studies includeren en bijgevolg kon geen evaluatie worden gemaakt.

### Achtergrondinformatie over genitale mutilatie:<sup>85</sup>

De WHO definieert vrouwelijke genitale mutilatie als *“alle procedures waarbij de vrouwelijke externe genitalia gedeeltelijk of volledig verwijderd worden of andere verwondingen toegebracht aan de vrouwelijke geslachtsorganen hetzij om culturele, hetzij om religieuze, hetzij om niet-therapeutische redenen”*. Volgende classificatie wordt gebruikt:

- type I excisie van het preputium met of zonder de excisie van een deel van de clitoris of met of zonder de excisie van de gehele clitoris;
- type II excisie van het preputium en clitoris, tezamen met een gedeeltelijke of volledige excisie van de labia minora;
- type III excisie van een deel of de gehele externe genitaliën en toenaaien/ vernauwen van de vaginale opening (infibulatie);
- type IV niet-geclassificeerd: prikken, piercing of incisie van de clitoris of labia; stretching van de clitoris of labia; cauterisatie door verbranding van de clitoris en omgevende weefsels; schrappen van het vaginale orificium ('angury cuts') of snijden in de vagina ('gishiri cuts'); het inbrengen van corrosieve stoffen in de vagina om bloeding te veroorzaken of inbrengen van kruiden met de bedoeling de vagina te verstrakken of te vernauwen; elke andere procedure die onder de definitie valt.

## 3.3. Welke risico's omtrent de levensstijl bevragen en wat is het advies?

### Aanbeveling

- Bevrraag:
  - het soort werk om een potentieel verhoogd risico (op complicaties) ten gevolge van werkgerelateerde blootstelling te identificeren; (Grade 1C)
  - rookstatus; (GPP)
  - gebruik van alcohol; (GPP)
  - gebruik van medicatie. (GPP)
- Geef volgende adviezen in verband met rookstop:
  - benadruk de risico's van roken voor het ongeboren kind en de mogelijke gevolgen van passief roken; (Grade 1A)

- benadruk de voordelen van stoppen en verminderen in eender welk stadium van de zwangerschap; (Grade 1A)
  - blijf de rookstatus tijdens de gehele zwangerschap en zelfs erna bevragen en blijf advies en ondersteuning geven. (GPP)
  - Geef volgende adviezen in verband met alcohol:
    - ontraad alcohol gedurende de hele zwangerschap. (Grade 2C)
  - Geef volgende adviezen in verband met cannabisgebruik:
    - adviseer vrouwen geen cannabis te gebruiken tijdens de zwangerschap. (Grade 1B)
- 

## **Toelichting**

### **Arbeidsrisico's**

De arbeidsgeneesheer gaat samen met de zwangere vrouw na of het werk een verhoogd risico met zich meebrengt. Deze risico-evaluatie is reeds verplicht bij aanvang van het werk, maar wordt herhaald bij aanvang van de zwangerschap. Bepaalde werksituaties kunnen namelijk bepaalde risico's met zich meebrengen. De meerderheid van de vrouwen kan op die manier gerustgesteld worden dat (verder) werken tijdens de zwangerschap veilig is. Op de website van de federale overheid kan men onder het hoofdstuk 'moederbescherming' de nodige informatie vinden: [www.werk.belgie.be/detailA\\_Z.aspx?id=982#AutoAnchor5](http://www.werk.belgie.be/detailA_Z.aspx?id=982#AutoAnchor5).

### **Rookstatus**

Roken is een belangrijke oorzaak van negatieve zwangerschapsuitkomsten. Het is dan ook erg belangrijk om de rookstatus na te vragen en vrouwen erop attent te maken dat dit ernstige gevolgen kan veroorzaken. Gedragsverandering is bijgevolg aan te raden (in eender welk trimester).

Meer informatie is te vinden op:

- [www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be) (aanbeveling rookstop)
- [www.tabakstop.be](http://www.tabakstop.be)
- [www.motiverentotrookstop.be](http://www.motiverentotrookstop.be)
- [www.tabakologen.be](http://www.tabakologen.be)

### **Alcohol**

Alcohol is een volledig vermijdbare oorzaak van schade bij de ontwikkeling van de foetus, zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de lactatie. Bijgevolg is het aan te raden om geen alcohol te drinken tijdens de zwangerschap of de borstvoeding. Occasionele beperkte alcoholinname gaat niet gepaard met bewezen schade.

### **Cannabis**

Het directe effect van cannabis op de foetus is onzeker, doch is potentieel schadelijk. Cannabis wordt namelijk vaak met tabak gebruikt en roken heeft schadelijke gevolgen (zie hierboven). Mede daardoor, evenals voorzorgsmaatregel, wordt het gebruik van cannabis tijdens de zwangerschap afgeraden.

### **Medicatie**

Wie zwangere vrouwen begeleidt, wordt regelmatig geconfronteerd met de vraag of de inname van bepaalde medicatie veilig is tijdens de zwangerschap. Er zijn maar weinig medi-

camenten die veilig worden bevonden tijdens de zwangerschap en er dient dan ook telkens een afweging gemaakt te worden tussen de voordelen voor de moeder en de potentiële nadelen voor de foetus. Er zijn tevens fysiologische veranderingen die de absorptie, distributie van bepaalde medicatie en het metabolisme beïnvloeden. Sommige medicatie passeert de placenta en wordt bijgevolg ook door de foetus gemetaboliseerd en geëxcreteerd.

### Zwangerschap en medicatie: informatie

Op de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie kan men terecht voor het terugvinden van specifieke informatie over de inname van medicatie tijdens de zwangerschap: [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

Ook op de Nederlandse site van het Farmacotherapeutisch Kompas is uitgebreide informatie te vinden, onder meer over gebruik tijdens de zwangerschap/lactatie. Bij 'achtergrondinformatie' worden nog meer details vermeld: [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

Ook op de website van het Nederlands Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) kan men terecht: [www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zwangerschap\\_en\\_infectieziekten/Medicatie\\_bij\\_zwangerschap\\_en\\_borstvoeding](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zwangerschap_en_infectieziekten/Medicatie_bij_zwangerschap_en_borstvoeding)

Er is ook een site van de universiteit van Leuven waar informatie wordt verschaft over het gebruik van medicatie zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de borstvoedingsperiode:

[http://pharm.kuleuven.be/pharma\\_care/cybele/CybeleN/whnjs.htm](http://pharm.kuleuven.be/pharma_care/cybele/CybeleN/whnjs.htm).

Engelstalige websites kan men ook raadplegen:

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>, [www.e-lactancia.org/ingles/inicio.asp](http://www.e-lactancia.org/ingles/inicio.asp).

Indien men zich een Engelstalig en zeer volledig naslagwerk wil aanschaffen, kan dit via:

[www.ibreastfeeding.com/books/2014-medications-and-mothers39-milk-345.html](http://www.ibreastfeeding.com/books/2014-medications-and-mothers39-milk-345.html)

### Basis van de aanbeveling

#### Arbeidsrisico's

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een meta-analyse en een aantal observationele studies.<sup>86</sup> Informatie in verband met de Belgische situatie werd gevonden via de FOD Werkgelegenheid.

Een meta-analyse van 29 observationele studies analyseerde data van 160 988 vrouwen die werkten tijdens de zwangerschap.<sup>87</sup> Onderzochte outcome was vroeggeboorte, hypertensie of pre-eclampsie en het voorkomen van 'small-for-gestational-age' baby's. Fysiek zwaar werk en langdurig staan zou geassocieerd kunnen worden met slechtere outcome, maar uit de gegevens betreffende lange werkuren en werk in shiften waren de resultaten niet conclusief.

#### Rookstatus

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voornamelijk baseert op een Cochrane systematische review, meta-analyses, cohortstudies en Cochrane reviews.<sup>88</sup>

In 2013 bleef in Vlaanderen 10% (tegenover 9% in 2012) van de vrouwen roken tijdens de zwangerschap, 3% stopte en 87% rookte niet. Er is echter een grote kans op onderrapportage omwille van schroom bij vrouwen. Hier is nog veel ruimte voor verbetering voor de prenatale zorgverstrekker.<sup>89</sup>

Er is duidelijke evidentie dat roken geassocieerd is met ernstige nevenwerkingen tijdens en na de zwangerschap, voor zowel de zwangere vrouw als de foetus en het kind.

Meta-analyses hebben significante associaties aangetoond tussen roken tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op perinatale mortaliteit, Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), abruptio placentae, Preterm Premature Rupture Of Membranes (PPROM), ectopische zwangerschap, placenta praevia, preterm arbeid, miskraam, laag geboortegewicht en ontwikkeling van open lip of gehemelte bij kinderen.<sup>90</sup>

Cohortstudies hebben een significante associatie aangetoond tussen roken tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op een 'small-for-gestational-age' baby, doodgeboorte en foetale en infantmortaliteit.<sup>91</sup>

Er is overvloedige evidentie van goede kwaliteit die toont dat rookstopinterventies vrouwen helpen om te stoppen met roken en zo de negatieve gevolgen voor de neonaat te reduceren. Een Cochrane systematische review ging het effect na van rookstopprogramma's tijdens de zwangerschap op de gezondheid van de ongeboren baby, het kind (na geboorte), de moeder en de familie. Een totaal van 64 trials werden geïncludeerd (51 RCT's van 20 931 vrouwen en 6 clustergerandomiseerde trials van 7500 vrouwen). Een significante reductie in roken werd vastgesteld in de interventiegroepen in 48 trials (RR 0,94; 95%-BI 0,93-0,95). Rookstopinterventies verminderden het risico op laag geboortegewicht (RR 0,81; 95%-BI 0,70-0,94) en vroeggeboorte (RR 0,84; 95%-BI 0,72-0,98). Er was ook een toename van 33 g (95%-BI 11 g tot 55 g) in gemiddeld geboortegewicht. De resultaten voor zeer laag geboortegewicht, doodgeboortes en perinatale of neonatale sterfte toonden geen significante verschillen tussen de groepen. Eén interventiestrategie, beloning gecombineerd met sociale ondersteuning (2 trials), resulteerde in een significant grotere reductie van roken dan andere strategieën (RR 0,77; 95%-BI 0,72-0,82). Vijf studies over hervalpreventie (méér dan 800 vrouwen) toonden geen significante reductie in herval.<sup>92</sup>

Een Cochrane review toonde aan dat psychosociale interventies ter ondersteuning het aantal zwangere vrouwen dat stopt met roken in de late zwangerschap, kan verhogen en een laag geboortegewicht en vroegtijdige geboorte kan verminderen.<sup>93</sup> Daarentegen is er in een andere Cochrane review te weinig evidentie van goede kwaliteit om eender welke gedrags-therapeutische aanpak voor hervalpreventie aan te raden.<sup>94</sup>

Een Cochrane review onderzocht de farmacologische mogelijkheden bij zwangere vrouwen als hulpmiddel om te stoppen met roken, maar vond onvoldoende evidentie om de effectiviteit van nicotinesubstitutie therapie aan te tonen. Verder onderzoek hiernaar en ook naar de veiligheid hiervan is noodzakelijk.<sup>95</sup>

### Alcohol

Deze aanbeveling wijkt gedeeltelijk af van de NICE-richtlijn en is voornamelijk gebaseerd op aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Omwille van evidentie in de NICE-richtlijn die soms haaks staat op het advies van de Hoge Gezondheidsraad, werd een *Grade 2* toegekend.<sup>96</sup>

De hoofdredenen voor advies over volledige abstinentie zijn conform de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad met als argumenten:

- een organisme in ontwikkeling is gevoelig voor de schadelijke effecten van alcohol;
- ook al worden de meest uitgesproken schadelijke effecten over het algemeen voor grote hoeveelheden alcohol waargenomen, toch is het onmogelijk om op basis van de huidige gegevens een grens te bepalen waaronder alcoholgebruik door de moeder gedurende de zwangerschap geen gevaar voor het nog ongeboren kind zou inhouden.<sup>97</sup>

De prenatale blootstelling aan alcohol kan zeer uiteenlopende afwijkingen van het organisme in ontwikkeling veroorzaken. Gevolgen van de blootstelling kunnen zijn: spontane abortus en foetale dood, vroeggeboorte, groeiachterstand en morfologische afwijkingen. Daarnaast zijn niet alleen tijdens het intra-uteriene leven, maar ook na de geboorte, tijdens de kindertijd, tijdens de puberteit en zelfs op volwassen leeftijd, functionele en psychosociale, neurologische en gedragsafwijkingen beschreven. Het ernstigste klinische beeld staat bekend onder de naam foetaal alcoholsyndroom of syndroom van foetale alcoholisering.<sup>98</sup>

De NICE-richtlijn uit 2008 geeft aan dat er geen evidentie is over een drempelwaarde van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap waarboven alcohol schadelijk is voor het kind.<sup>99-101</sup> Wel is er beperkte evidentie van lage kwaliteit dat binge-drinking, gedefinieerd als het drinken van méér dan vijf standaardglazen in één episode, negatieve gevolgen kan hebben op de neurologische ontwikkeling.<sup>102</sup>

Daarom moet men bij occasionele blootstelling het risico niet overdrijven: het bestaan van een risico wil nog niet zeggen dat het in alle gevallen ook tot daadwerkelijke schade komt. De weerslag van een prenatale blootstelling aan alcohol op de ontwikkeling van het embryo of de foetus kan aanzienlijk variëren in functie van bijvoorbeeld de hoeveelheid verbruikte alcohol, de wijzen van verbruik, de gezondheids- en voedingstoestand van de moeder, het gebruik van andere psychotrope stoffen, de metabolische vermogens van de moeder en de individuele gevoeligheid van het ongeboren kind die op zijn beurt door het eigen genenbestand bepaald wordt.<sup>103</sup>

Daarom dient de problematiek inzake het alcoholgebruik door de vrouw vóór en tijdens de zwangerschap alsook tijdens de borstvoeding niet apart te worden beschouwd maar moet het in een algemene context bekeken worden, waarbij rekening gehouden wordt met een hele reeks factoren, zoals de (psychologische en sociale) context van de alcoholisering, het eventueel gelijktijdig verbruik van alcohol met andere stoffen die schadelijk zijn voor de ontwikkeling (bv. tabak en diverse drugs), bepaalde individuele factoren van de vrouw (bv. fysiologische constitutie en leeftijd), enzovoort.<sup>104</sup>

Ook is verder onderzoek nodig over de effecten van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap.

### Cannabis

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een meta-analyse<sup>105</sup> en observationele studies.<sup>106</sup>

Er is weinig evidentie over de impact van materneel cannabisgebruik tijdens de zwangerschap. Eén van de problemen die men ondervindt, betreft onder meer de hoeveelheid geconsumeerde cannabis. Tevens kunnen er confounding factoren zijn zoals: socio-economische status, alcoholgebruik, roken en het gebruik van andere drugs.

Een meta-analyse van tien observationele studies (gecorrigeerd voor het roken van sigaretten) toonde data over 32 483 levend geboren. Waar mogelijk, werden studies onderzocht volgens een arbitrair gedefinieerde dosis-respons. *Infrequent gebruik* werd gedefinieerd als een gebruik van niet méér dan 1x per week en *frequent gebruik* werd gedefinieerd als een gebruik van minstens 4x per week. Waar mogelijk, werden de resultaten gegeven volgens zwangerschapsduur op het moment van gebruik.

In de vijf studies die rapporteerden over gemiddeld geboortegewicht:

- gaf eender welk gebruik van cannabis tijdens het eerste zwangerschapstrimester een reductie van het gemiddeld geboortegewicht met 48 g (95%-BI -83 g tot -14 g).

- gaf eender welk gebruik van cannabis tijdens het tweede zwangerschapstrimester een reductie van het gemiddeld geboortegewicht met 39 g (95%-BI -75 g tot -3 g).
- gaf eender welk gebruik van cannabis tijdens het derde zwangerschapstrimester een reductie van het gemiddeld geboortegewicht met 35 g (95%-BI -71 g tot 1 g).
- resulteerde onfrequent cannabisgebruik in een toename van het gemiddeld geboortegewicht van 62 g (95%-BI 8 g tot 132 g).
- resulteerde frequent cannabisgebruik in een reductie van het gemiddeld geboortegewicht met 131 g (95%-BI -209 g tot -52 g).

In deze vijf studies die rapporteerden over de odds ratio van laag geboortegewicht (<2500 g), was de gepoolde OR 1,09 (95%-BI 0,94-1,27) voor eender welk cannabisgebruik tijdens de zwangerschap.<sup>107</sup>

Een studie over gedragsuitkomsten bij kinderen van 3 jaar vond een verhoogde angstigheid en verminderde motoriek bij kinderen die geboren waren bij moeders die cannabis gebruikten tijdens de zwangerschap.<sup>108</sup>

### **Medicatiegebruik**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een studie<sup>109</sup>, een consensus<sup>110</sup> en de gegevens van betrouwbare bronnen aangereikt door de auteurs en de experts.

## **3.4 Hoe ervaart de vrouw haar zwangerschap?**

### **Aanbeveling**

- **Peil naar de emoties rond de zwangerschap. (GPP)**
- **Stel bij het eerste contact 2 vragen om een mogelijke depressie te identificeren. (GPP)**
- **Na het identificeren van een mogelijke depressie moet verdere oppuntstelling overwogen worden. (Grade 1C)**
- **Wees alert op symptomen of tekens van huiselijk geweld. (Grade 1C)**

### **Toelichting**

Een zwangerschap brengt dikwijls veelvoorkomende fysiologische, psychosociale en emotionele veranderingen met zich mee. Vaak heeft dit te maken met normale hormonale veranderingen in het zwangere lichaam of met zorgen over de geboorte of de gezondheid van de baby.

Als hulpverlener (hetzij vroedvrouw, hetzij huisarts, hetzij gynaecoloog) peilt men best regelmatig, maar zeker en op zijn minst bij het eerste contact, naar gedachten en emoties die de vrouw ervaart met betrekking tot haar zwangerschap. Is het een geplande/gewenste zwangerschap? Hoe ervaart de vrouw het zelf? Hoe reageert de omgeving, de partner en de familie?

Hieronder belichten we twee thema's die men als begeleidende hulpverlener niet mag vergeten na te gaan, gezien deze mogelijk belangrijke complicaties kunnen inhouden voor de zwangerschap en voor moeder en kind, met name depressie en partnergeweld. Vanuit de veldtoetsing en experttoetsing wordt aangegeven dat het aansnijden van deze moeilijke onderwerpen soms gepaard gaat met verschillende weerstanden, een hele tijdsinvestering is en dat het bovenal niet tactisch is om dit als eerste vraag te stellen.

### Depressie

Stel bij het eerste contact de volgende twee vragen:

- *“Heb je tijdens de voorbije maand vaak last gehad van depressieve gevoelens of gevoelens van hopeloosheid?”*
- *“Heb je de voorbije maand vaak weinig interesse gehad of plezier beleefd in het doen van bepaalde dingen?”*

Indien de zwangere op beide vragen een positief antwoord geeft, dan dient een derde vraag overwogen te worden:

- *“Is dit iets waarvan je voelt dat je hulp nodig hebt of graag hulp zou willen?”*

De gemiddelde prevalentiegraad voor depressie tijdens de antenatale periode is 10,7%. Dit geeft aan dat het een frequent voorkomende aandoening is tijdens de zwangerschap en geeft eveneens de nood aan screening en opvolging weer. Wanneer blijkt dat depressie een complicatie is, dringt doorverwijzing zich op. Er is sterke evidentie dat psychosociale of psychologische begeleiding tot een reductie van postpartumdepressie leidt. Voor meer informatie verwijzen we naar de richtlijn Depressie bij volwassenen van Domus Medica.<sup>111</sup>

### Partnergeweld

Wereldwijd, in alle lagen van de bevolking, is partnergeweld de meest voorkomende vorm van geweld. Aan (zwangere) vrouwen in het bijzonder moet de kans geboden worden om hiermee naar buiten te treden. De huisarts en vroedvrouw hebben hierin een duidelijk voordeel, gezien de vertrouwensrelatie die ze hebben opgebouwd met de zwangere vrouw. Dit is tevens een erg delicaat onderwerp dat best niet als eerste wordt bevraagd en waarvoor soms de nodige extra tijd dient te worden gemaakt.

Vrouwen die slachtoffer zijn van huiselijk geweld, hebben een verhoogd risico op verwonding en sterfte, alsook op fysieke, emotionele en sociale problemen. Tijdens de zwangerschap kan huiselijk geweld leiden tot directe schade aan de zwangerschap zoals vroeggeboorte<sup>112,113</sup>, antepartale bloedingen en perinatale sterfte<sup>114</sup>, maar eveneens tot indirecte schade via de onmogelijkheid voor de vrouw om toegang te hebben tot prenatale zorg. Om deze redenen is huiselijk geweld een majeur probleem en prioriteit voor de volksgezondheid.

Er bestaan effectieve screeningsinstrumenten naar huiselijk geweld, die vrouwen aanvaardbaar vinden. Toch is er nog onvoldoende evidentie van goede kwaliteit die de effecten van interventies op de outcome op vlak van gezondheid bij geïdentificeerde zwangere vrouwen kunnen inschatten.<sup>115</sup>

Voor meer informatie rond dit onderwerp verwijzen we naar: [www.geweldenzwangerschap.be](http://www.geweldenzwangerschap.be) of op de site van Domus Medica:

[www.domusmedica.be/onderzoek/psychosociale-problematieken/intrafamiliaal-geweld](http://www.domusmedica.be/onderzoek/psychosociale-problematieken/intrafamiliaal-geweld).

### Basis van de aanbeveling

#### Screenen naar depressie

De aanbeveling over depressie is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review, RCT's, een case-control en observationele studies.<sup>116</sup> De twee vragen worden ondersteund door de Domus Medica-richtlijn en twee Cochrane reviews.<sup>117</sup>

Een meta-analyse van 21 studies geeft aan dat de gemiddelde prevalentiegraad voor depressie tijdens de antenatale periode 10,7% is, met een range van 7,4% in het eerste trimester tot 12,8% in het tweede trimester.<sup>118</sup> Eén studie maakt melding van mindere prestaties op neonatale assessment-tests bij baby's van moeders met antenatale depressie in vergelijking met baby's van moeders zonder antenatale depressie.<sup>119</sup>

Een Cochrane review onderzocht 28 studies (bijna 17 000 vrouwen).<sup>120</sup> Vrouwen die psychosociale of psychologische interventies ondergingen, hadden significant minder ontwikkeling tot postpartumdepressie vergeleken met standaard zwangerschapsopvolging (gemiddelde RR 0,78, 95%-BI 0,66-0,93; 20 studies, 14 727 vrouwen).

Een andere Cochrane review die 21 studies onderzocht, vond geen conclusieve evidentie en enkel evidentie van lage kwaliteit over de effectiviteit van alternatieve behandelingen voor de behandeling van antenatale depressie.<sup>121</sup>

### **Partnergeweld**

De aanbeveling in verband met partnergeweld is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op systematische reviews, reviewartikels, studies<sup>122</sup> en twee systematische review-artikels.

Het is waarschijnlijk dat screening leidt tot een groter aantal vrouwen geïdentificeerd als slachtoffer van huiselijk geweld. Reviews rapporteren dat screening aanvaardbaar is voor de meerderheid van de vrouwen, maar dat de aanvaardbaarheid bij gezondheidswerkers lager ligt.<sup>123,124</sup>

Een Cochrane systematische review includeerde negen studies (N=2391) en gaf aan dat er weinig evidentie van goede kwaliteit is om een effectieve interventievergelijking te kunnen doen bij huiselijk geweld bij zwangere vrouwen.<sup>125</sup>

Een systematische review, die 6 RCT's, 15 diagnostische studies en 14 studies over de neveneffecten van screening includeerde, vanuit de evidentie update van de NICE-richtlijn Antenatal Care van mei 2013, gaf geen verandering aan de kernboodschap, noch aan de Grade, omwille van zwakke evidentie, en geeft weer dat een veilige omgeving noodzakelijk is voor disclosure over huiselijk geweld.<sup>126</sup> De nieuwere versie van de Cochrane systematische review onderzocht 10 studies, maar dit veranderde niets aan zijn vorige conclusie, noch aan de aanbeveling of de toegekende Grade.<sup>127</sup>



## 4. ONDERZOEKEN TIJDENS EEN EERSTE CONSULT

### 4.1. Welk klinische onderzoeken tijdens het eerste consult?

---

#### Aanbeveling

- Bepaal de Body Mass Index (BMI) tijdens het eerste consult om risicozwangerschappen te identificeren. (Grade 1B)
  - Meet de bloeddruk tijdens het eerste consult. (Grade 1B)
  - Het routinematig uitvoeren van een vaginaal onderzoek tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden. (Grade 1A)
- 

#### Toelichting

##### BMI en gewicht

De Body Mass Index (BMI) berekend via: gewicht (kg)/lengte (cm)<sup>2</sup>) wordt bepaald bij de start van de zwangerschap om op die manier risicozwangerschappen te identificeren. Obesitas (BMI >30) en ondergewicht (BMI <18) duiden op een grotere kans op complicaties. Bij een BMI >30 heeft de moeder een groter risico op zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie en vroeggeboorte. Ondergewicht voor de zwangerschap geeft een verhoogd risico op vroeggeboorte.

Het belang van een regelmatige controle van het gewicht tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een normale BMI blijft beperkt. Op basis van observationele data varieert de totale gewichtstoename tussen 7 en 18 kg van de gezonde zwangere die bevalt van een baby met een gewicht van 3 tot 4 kg. Opvolging van het gewicht tijdens het verdere verloop van de zwangerschap wordt enkel aangeraden bij risicozwangerschappen met ondergewicht of obesitas.

##### Bloeddruk

Tijdens de eerste helft van de zwangerschap treedt een fysiologische daling van de bloeddruk op om dan na 34 weken weer toe te nemen.

Wanneer de bloeddruk in het eerste trimester van de zwangerschap reeds hoger of gelijk is aan 130 mmHg, neemt de kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie later in de zwangerschap significant toe.

##### Vaginaal onderzoek

Het routinematig uitvoeren van een vaginaal onderzoek kan niet accuraat vroeggeboorte voorspellen. Opsporen van cefalopelvische disproportie via vaginaal onderzoek is niet zinvol.

#### Basis van de aanbeveling

##### BMI en gewicht

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voornamelijk op observationele studies baseert, en de evidence update waar één systematische review en drie meta-analyses vermeld worden.<sup>128</sup>

Sinds enkele jaren volgen we in Vlaanderen de Body Mass Index op van de zwangere vrouwen. Een BMI tussen 18,5 en 24,9 voor de zwangerschap wordt als een normaal gewicht beschouwd. In 2013 voldeed 61% hieraan, 5% kampte met ondergewicht (BMI <18,5) en 22,6% met overgewicht (BMI 25-29,9); 11,4% ten slotte leed aan obesitas (BMI ≥ 30). Moeders met obesitas lopen meer risico op diabetes en hypertensie, op een moeilijke bevalling

en op aangeboren misvormingen bij de baby. Recent onderzoek toonde de sterke link (nog meer dan bij roken) tussen zwaarlijvigheid en extreme prematuriteit aan.<sup>129</sup>

Uit een prospectieve observationele studie met 7589 zwangeren blijkt dat vrouwen die preterm bevallen een gelijkaardig patroon van gewichtstoename hebben als vrouwen die à term bevallen. Ondergewicht (BMI <19,8) voor de zwangerschap verhoogt wel de kans van een preterme bevalling (OR 1,98; 95%-BI 1,33-2,98). Onvoldoende gewichtstoename in het derde trimester (<0,300 kg/week) verhoogt eveneens het risico met een gelijkaardige kans (OR 1,91; 95%-BI 1,40-2,61).<sup>130</sup>

Nieuwe evidentie vanuit de NICE-update van mei 2013 heeft geen invloed op de aanbeveling, noch op de Grade.<sup>131</sup>

Een Cochrane systematische review onderzocht antenatale interventies bij obese zwangere vrouwen, maar vond geen studies ter inclusie.<sup>132</sup> Bijgevolg kan geen conclusie getrokken worden of gewichtsreductie veilig is of dient te worden aangeraden.

### **Bloeddruk**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op vier observationele studies.<sup>133</sup>

Een Noorse case-controlstudie (2000) onderzocht de relatie tussen startbloeddrukken van  $\geq 13$  mmHg, in vergelijking met startbloeddrukken van <110 mmHg systolisch voor 18 weken zwangerschap. Er was een significant hogere kans in de eerste groep op het ontwikkelen van pre-eclampsie (OR 3,6; 95%-BI 2,0-6,6).<sup>134</sup>

### **Vaginaal onderzoek**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich op observationele studies<sup>135</sup> baseert, en een Cochrane systematische review.

Vijf prospectieve cohortstudies onderzochten de waarde van het routinematig uitvoeren van een vaginaal toucher. Aan de hand van een vastgelegde frequentie, bijvoorbeeld viermaal tijdens het verloop van de zwangerschap, vond een beoordeling van de cervix (cervicale dilatatie en/of cervixverstriking) plaats om vroeggeboorte te kunnen voorspellen of uit te sluiten. De studies vertonen onderling grote verschillen in sensitiviteit/specificiteit en voorspellende waarde. Gezien deze grote variatie heeft het vaginaal toucher een beperkte diagnostische waarde in het voorspellen of uitsluiten van vroeggeboorte.<sup>136</sup>

Een Cochrane review includeerde twee gerandomiseerde gecontroleerde studies in verband met het nut van het routinematig uitvoeren van een vaginaal toucher bij een totaal van 7163 zwangere vrouwen. Hieruit blijkt dat het aantal vrouwen met vroeggeboorte vergelijkbaar was met en zonder routine vaginaal toucher. Tevens werd geen bewijs gevonden over eventuele negatieve gevolgen van de interventie.<sup>137</sup>

## **4.2. Welk labo-onderzoeken tijdens het eerste consult?**

### **4.2.1. Hoe worden de bloedgroep en antistoffen bepaald tijdens de zwangerschap?**

---

#### **Aanbeveling**

- Bepaal bij de eerste bloedafname de bloedgroep en de resusfactor indien die bij aanvang van de zwangerschap niet gekend zijn. Bepaal altijd de irreguliere antistoffen (indirecte coombs). (Grade 1B)

- Wanneer een negatief resultaat werd bekomen, bepaal rond 28 weken opnieuw de irreguliere antistoffen (onafhankelijk van hun resusstatus). (Grade 2C)
  - Verwijs in geval van aanwezigheid van irreguliere antistoffen naar een gespecialiseerd centrum voor verder onderzoek en advies betreffende verdere opvolging van de zwangerschap. (GPP)
- 

### Toelichting

Bloedgroep, resusfactor en irreguliere antistoffen dienen bepaald te worden ter preventie van hemolytische anemie bij de foetus en ter identificatie van eventuele transfusieproblemen.

Tijdens de zwangerschap kan een resusnegatieve vrouw antilichamen ontwikkelen tegen een resuspositieve foetus via contact met foetaal bloed. Dit is het meest waarschijnlijk tijdens de geboorte, maar soms gebeurt het ook in de late zwangerschap. Deze antilichamen geven meestal geen probleem voor de eerste zwangerschap maar kunnen in de volgende zwangerschappen leiden tot een hemolytische anemie, hyperbilirubinemie, hartfalen en soms intra-uteriene of neonatale dood.

Het is belangrijk om zeker te zijn van de maternele resusfactor zodat aan de resusnegatieve moeders antenatale en postnatale immunoprofylaxie kan worden aangeboden ter preventie van Rh-allo-immunisatie in de volgende zwangerschappen. Alle niet-geïmmuniseerde zwangeren met negatieve resusfactor krijgen rond 28 weken routinematig anti-D profylaxie toegediend. In België is enkel een standaarddosis van 300 microgram anti-D gammaglobulines (Rhogam®) verkrijgbaar. Dit wordt intramusculair toegediend. Wanneer absoluut zeker is dat de biologische vader resus-D-negatief is, mogen we deze maatregel bij resusnegatieve moeders achterwege laten.

Anti-D gammaglobulines wordt ook routinematig toegediend na de bevalling bij ingrepen tijdens de zwangerschap en bij abortus of miskraam na 12 weken, hoewel de evidentie hier rond zwak is.

Bloedgroepantagonismen die foetale anemie veroorzaken, hebben niet alleen betrekking op het resussysteem. Daarom wordt geadviseerd bij elke zwangere vrouw irreguliere antistoffen te bepalen. Als er antilichamen tegen bloedgroepantigenen worden aangetroffen, bepaalt het labo zowel een titer als een identificatie van de antistoffen. De belangrijkste antistoffen die een ernstige allo-immune anemie in de foetus kunnen veroorzaken, zijn: anti-resus-D, anti-C en anti-Kell. Minder belangrijk maar nog steeds risicovol voor het veroorzaken van een hemolytische anemie bij de foetus zijn: anti-E, -Ce, -Fya, -Jka en -Cw.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op richtlijnen, observationele studies<sup>138</sup> en Cochrane systematische reviews.

Het risico van resus-D allo-immunisatie tijdens of direct na een eerste zwangerschap is ongeveer 1%. Toediening van 100 ug (500 IE) anti-D antenataal aan resusnegatieve vrouwen in hun eerste zwangerschap doet dit risico verminderen tot ongeveer 0,2% zonder, tot op heden, eventuele nadelige gevolgen. Aldus heeft men minder vrouwen die resus-D-antistoffen hebben in een volgende zwangerschap, maar de effecten hiervan moeten nog getest worden in RCT's van goede kwaliteit.<sup>139</sup>

Er werden geen RCT's gevonden die verschillende frequenties van bepaling van indirecte coombs onderzochten. Twee Zweedse observationele studies vonden geen verschil in de

detectie van vrouwen met irreguliere antistoffen (positieve indirecte coombs) bij een eenmalige bepaling van de indirecte coombs vroeg in de zwangerschap in vergelijking met twee bepalingen.<sup>140</sup>

Een Cochrane systematische review onderzocht twee studies in verband met het verschil in efficaciteit bij toediening van IM versus IV anti-D toediening.<sup>141</sup> Beide werden evenwaardig bevonden.

Een andere Cochrane systematische review includeerde maar één RCT en onderzocht toediening van anti-D na een spontaan miskraam.<sup>142</sup> Dit gaf insufficiënte data om een evaluatie te kunnen bewerkstelligen. Ze raden aan geen universele anti-D immunoglobuline profylaxe toe te dienen, maar aan de hand van de standaard praktijkrichtlijnen per land te werken.

#### 4.2.2. Hoe wordt gescreend naar anemie en wat is het beleid?

---

##### Aanbeveling

- Screen naar anemie door een Hb-bepaling in het eerste trimester bij de eerste bloedafname. (Grade 1B)
  - Overweeg om ferritine, MCV, MCH en MCHC mee te bepalen (GPP)
  - Herhaal deze Hb-bepaling bij de tweede bloedafname. (Grade 1B)
  - Bepaal ferritine bij een Hb-waarde <11 mg/dl. (GPP)
  - Behandel een verlaagd ferritine met ijzersuppletie en controleer het Hb-gehalte na 4 weken. (Grade 1A)
  - Extreem lage Hb-waarden van minder dan 8,5 mg/dl dienen onmiddellijk verder oorzakelijk geëvalueerd te worden. (GPP)
- 

##### Toelichting

Aan elke zwangere wordt screening naar anemie aangeboden. In het eerste trimester wordt bij de eerste bloedafname een Hb(hemoglobine)-bepaling gedaan ter detectie van extreem lage en hoge Hb-waarden omdat deze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op perinatale morbiditeit. De Hb-grenswaarde verandert gedurende de zwangerschap. Bijgevolg is het aangewezen om de zwangerschapsduur te vermelden bij de aanvraag.

Het normale Hb-gehalte bij zwangeren is  $\geq 11$  mg/dl en vanaf 28 weken  $\geq 10,5$  mg/dl. Tijdens de zwangerschap is er een toename van rode bloedcellen en plasmavolume. Het plasmavolume neemt echter procentueel meer toe, wat aanleiding geeft tot een fysiologische daling van het Hb-gehalte naar het einde van de zwangerschap toe.

Bij een Hb-waarde van <11 of in het derde trimester van <10,5 bepaalt men ferritine. In het tweede trimester wordt tussen 24 en 28 weken een Hb-bepaling herhaald zodanig dat een anemie nog tijdig behandeld kan worden als voorbereiding op de bevalling. Bij een verlaagd ferritine behandelt men zo nodig met ijzersuppletie en controleert men het Hb-gehalte na 4 weken. Extreem lage Hb-waarden van minder dan 8,5 mg/dl moeten onmiddellijk verder oorzakelijk geëvalueerd worden.

De risicogroepen zijn: vrouwen met slechte of afwijkende voedingsgewoonten, zwangere tieners, vrouwen met een nieuwe zwangerschap binnen een jaar na de voorgaande bevalling, vrouwen met een meerlingzwangerschap en zwangeren van niet-Noord-Europese afkomst.

De dosis die een volwassene per dag kan verwerken, is ongeveer 100 mg elementair ijzer per os. We raden bijgevolg orale ijzerpreparaten aan die 100 tot 105 mg elementair ijzer bevatten.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op vijf observationele en reviewstudies<sup>143</sup>, en voor de behandeling op drie systematische reviews<sup>144</sup> en Cochrane systematische reviews.

Lage Hb-waarden tussen 8,5 en 10,5 mg/dl zijn mogelijk geassocieerd met een verminderd risico op laag geboortegewicht en een preterm bevalling, wat dus voor een betere zwangerschapsuitkomst zorgt. Enkel voor extreem lage of zeer hoge Hb-waarden is er enige evidentie dat deze geassocieerd zijn met een slechtere foetale outcome.<sup>145</sup>

Uit een Cochrane studie blijkt dat verbeterde laboratoriumuitkomsten niet overeenkomen met verbeterde zwangerschapsuitkomsten en dat behandeling geassocieerd is met frequente bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten en slechte therapietrouw.<sup>146</sup>

De recentere Cochrane review includeerde 17 studies en concludeerde nog steeds dat er meer onderzoeken van betere kwaliteit dienen te gebeuren.<sup>147</sup> De conclusie in verband met interventie bleef dezelfde.

## 4.2.3. Is screening naar hemoglobinopathieën aanbevolen?

---

### Aanbeveling

**Screening naar hemoglobinopathieën is enkel aan te bevelen bij etnische groepen met een hoge prevalentie hiervoor. (GPP)**

---

### Toelichting

Sikkelcelziekte en thalassemieën ( $\alpha$ -thalassemie en de  $\beta$ -thalassemies) zijn de twee meest voorkomende vormen van de hemoglobinopathieën. Zij worden autosomaal recessief overgeërfd: ze moeten door beide ouders worden doorgegeven die de ziekte zelf hebben of beiden drager zijn. De prevalentie van sikkelcelanemie is het hoogst bij zwarte Afrikanen en de zwarte Caraïbische populaties.  $\beta$ -thalassemie komt voor bij personen afkomstig uit het Middellandse Zeegebied, Midden- en Zuidoost-Azië en Afrika.

Het doel van prenatale opsporing van thalassemie en sikkelcelziekte is om de ouders te identificeren die een hemoglobinopathie hebben of drager zijn, hen te informeren en de keuze te geven voor verdere prenatale diagnostiek. Indien blijkt dat de foetus een ernstige hemoglobinopathie heeft, kan voor zwangerschapsbeëindiging worden gekozen. Er wordt aanbevolen vroeg in de zwangerschap (ideaal voor 10 weken) informatie te geven over de mogelijkheid van screening en de implicaties en consequenties hiervan (informed consent).

Screening gebeurt via een Hb-elektroforese ter identificatie van dragerschap van thalassemie of sikkelcelanemie.

Als de moeder geïdentificeerd wordt als drager, moet aan de vader van de baby ook screening aangeboden worden. Indien beide ouders drager zijn, wordt doorverwijzing naar een genetisch centrum aangeraden voor overleg en zo nodig verdere prenatale diagnostiek via vruchtwaterpunctie of vlokkentest.

Sikkelcelziekte geeft aanleiding tot anemie, lage immuniteit tegen infecties, beroerten en infarcten in verschillende organen. Tot op heden bestaat behandeling voornamelijk uit ondersteuning met pijnstillers, antibiotica, bloedtransfusie en zuurstoftherapie.

Van de thalassemieën geeft de  $\beta$ -thalassemie major de belangrijkste pathologie met ernstige anemie, skeletdeformaties, splenomegalie, hartfalen, diabetes en levercirrose. Zonder

behandeling kan een  $\beta$ -thalassemie tot de dood leiden binnen de twee eerste levensjaren. De meeste patiënten met  $\beta$ -thalassemie major hebben levenslang verschillende keren per week bloedtransfusies nodig en ijzerchelatietherapie. Een patiënt kan met zulke behandeling 50 tot 70 jaar worden. Beenmergtransplantatie is een mogelijkheid wanneer een geschikte donor voorhanden is en gentherapie kan een mogelijke toekomstige optie worden.  $\beta$ -thalassemie minor betekent wel dragerschap maar geen ziekte tot gevolg.

$\alpha$ -thalassemies zijn het resultaat van één tot vier mutaties in de  $\alpha$ -genen. Overerving van één of twee mutaties geeft een milde anemie. Drie mutaties is gekend als HbH-ziekte en geeft milde anemie en splenomegalie. Vier mutaties komt overeen met geen functionerende  $\alpha$ -genen en is een niet-levensvatbare vorm ( $=\alpha$  thalassemie major).

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE richtlijn, die zich baseert op RCT's, een review en observationele studies<sup>148</sup>, en een KCE-rapport: beide voornamelijk op basis van consensus.

Men kan kiezen voor een veralgemeende screening of een selectieve screening op basis van etniciteit. Aangezien er nog onvoldoende evidentie is betreffende kosteneffectiviteit en prevalenties in de Belgische populatie, wordt het aanbevolen enkel te screenen bij bepaalde risicogroepen. De geschatte prevalenties van dragerschap van sikkelcelziekte zijn 0,05% in Noord-Europese populaties, 4 tot 11% in zwarte Caraïbische populaties, 1% in Indische populaties en 0,75% in Cypriotische populaties. De geschatte prevalenties van dragerschap van  $\beta$ -thalassemie zijn 0,1% in Noord-Europese populaties, 0,9% in zwarte Caraïbische en Afrikaanse populaties, 3,5% in Indische populaties, 4,5% in Pakistaanse populaties, 3% in Bangladeshese en Chinese populaties en 16% in Cypriotische populaties.<sup>149</sup>

Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk toont aan dat de meeste Brits-Pakistaanse vrouwen opteren voor prenatale diagnostiek indien dit vroeg in de zwangerschap wordt aangeboden. Er is ook evidentie dat screening naar thalassemie en terminatie van de zwangerschap acceptabel is voor sommige Pakistaanse moslimvrouwen.<sup>150</sup>

Prenatale screening naar  $\beta$ -thalassemie met MCH kan een effectieve screeningstest zijn, zelfs in groepen met een lage prevalentie. MCH heeft een hoge sensitiviteit (100%) maar een lage specificiteit (31%) bij een cut-offwaarde van 27 pg. Indien MCH <27 pg moet verder nazicht gebeuren via Hb-elektroforese. Voor een prenatale screening naar sikkelcel-dragerschap is steeds een Hb-elektroforese nodig om een voldoende hoge sensitiviteit en specificiteit te hebben. Een selectieve Hb-elektroforese heeft een te lage detectiegraad en gebeurt enkel indien de RBC-indices afwijkend zijn.<sup>151</sup>

## **4.2.4 Screenen naar voorafbestaande diabetes**

---

### **Aanbeveling**

**Overweeg screening op voorafbestaande diabetes bij aanwezigheid van risicofactoren door middel van een nuchtere glycemiebepaling bij aanvang van de zwangerschap. (GPP)**

---

### **Toelichting**

Opsporen van voorafbestaande diabetes kan men overwegen wanneer minstens één van de risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes aanwezig is.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is voornamelijk gebaseerd op de consensusprocedure VDV-WOG – Domus Medica en op de NICE-richtlijn.

De resultaten van de HAPO-studie verhogen het belang van een universele screening omdat deze wijzen op een sterk continu verband, zonder duidelijke drempelwaarde, tussen de maternale glycemieparameters en de primaire uitkomsten zoals macrosomie (geboortegewicht boven het 90e percentiel) en foetale hyperinsulinemie (navelstrengbloed C-peptide boven het 90e percentiel). Iets zwakkere maar significante associaties waren er tussen de glucosewaarden en primaire keizersnede of neonatale glycemie. Ten slotte vond men ook een verband tussen de bloedglucosewaarden van de moeder en elk van de vijf secundaire uitkomsten, waarbij pre-eclampsie het duidelijkst naar voor kwam.<sup>152</sup>

## 4.2.5. Welke infecties opsporen bij aanvang van de zwangerschap?

### 4.2.5.1. Opsporen van asymptomatische bacteriurie.

---

#### Aanbeveling

- Screen naar asymptomatische bacteriurie en gebruik hiervoor cultuur op midstroomurine. (Grade 1B)
  - Behandel asymptomatische bacteriurie volgens de resultaten van de cultuur. (Grade 1B)
- 

#### Toelichting

Asymptomatische bacteriurie wordt gedefinieerd als een persisterende kolonisatie van urethra en blaas door bacteriën zonder dat er klachten zijn. Een groei van één soort bacterie van 100 000 koloniën/ml urine wordt als significant beschouwd.

De behandeling van asymptomatische bacteriurie vermindert het risico op pyelonefritis later in de zwangerschap en mogelijk ook het risico op laag geboortegewicht.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op studies<sup>153</sup> en op RCT's voor de behandeling<sup>154</sup>, en een Cochrane systematische review. De Grade werd afgezwakt naar B omwille van zwakke evidentie.

In een Cochrane review werden 14 controlled trials geïnccludeerd.<sup>155</sup> Antibiotica in vergelijking met placebo of geen behandeling was effectief om asymptomatische bacteriurie te behandelen (RR 0,25; 95%-BI 0,14-0,48). De incidentie van pyelonefritis werd gereduceerd (RR 0,23; 95%-BI 0,13-0,41). Antibioticabehandeling was ook geassocieerd met een lagere incidentie van laag geboortegewicht (RR 0,66; 95%-BI 0,49-0,89) maar een verschil in preterm bevalling werd niet gezien. Omwille van de slechte registratie van laag geboortegewicht in de oorspronkelijke studies is de evidentie hierover (preterm bevalling) nog twijfelachtig.

### 4.2.5.2 Screenen naar seksueel overdraagbare infecties.

---

#### Aanbeveling

- Screen naar hepatitis B-virus (HBV) met behulp van HbsAg in serum, indien de immunstatus niet gekend of negatief is. (Grade 1A)

- Screen naar hiv door bepaling van hiv-antilichamen in serum. (Grade 1A)
  - Screen naar syfilis door bepaling van TPHA in serum. (Grade 1B)
  - Screen niet routinematig naar chlamydia. (Grade 1C)
- 

### **Toelichting**

Serologische screening naar hepatitis B-virus (HBV), Human Immunodeficiency Virus (hiv) en syfilis moet aan zwangere vrouwen worden aangeboden, zodat een effectieve ante- of postnatale interventie het risico op verticale transmissie (moeder op kind) kan verminderen. Argumenten voor screening zijn: het bestaan van een goede screeningstest, de ernst én de behandelbaarheid van deze infecties.

### **Hepatitis B**

Omwille van de ernst van de aandoening en de aanwezigheid van bestaande behandelingsmogelijkheid wordt screening aangeraden.

Hepatitis B wordt veroorzaakt door HBV, een DNA-virus dat de lever infecteert. Veel individuen met een infectie zijn asymptomatisch. HBV heeft een incubatieperiode van 6 weken tot 6 maanden en wordt uitgescheiden in verschillende lichaamsvloten: bloed, speeksel, vaginaal secreet en in moedermelk. Deze vloten kunnen erg infectieus zijn.

Ter preventie van moeder-op-kind-transmissie dienen alle zwangere vrouwen die drager zijn van hepatitis B, geïdentificeerd te worden. Dit gebeurt door een bloedafname. Wanneer men een screening uitvoert door risicofactoren te bepalen die 'hoogrisicozwangerschappen' identificeren, zou de helft van de zwangere vrouwen met een HBV gemist worden.<sup>156</sup>

Screening naar HBV gebeurt door bepaling van hepatitis B surface antigen (HBsAg): er dient een confirmatietest te gebeuren na een positief resultaat in het labo. Wanneer de confirmatietest ook positief is, wordt verder getest op hepatitis e-markers (HBeAg,...), dit om te determineren of de baby behalve vaccinatie ook immunoglobulinen dient te krijgen.

Verticale transmissie van hepatitis B is in ongeveer 95% van de gevallen te voorkomen door middel van vaccinatie en het geven van immunoglobulinen bij de geboorte van het kind.

In de huidige vaccinatieschema's van Kind en Gezin wordt vanaf 2 maanden gevaccineerd voor hepatitis B. Hierdoor zal de prevalentie van immuniteit bij zwangere vrouwen verhogen.<sup>157</sup> Sinds 1999 wordt systematisch gevaccineerd door Kind en Gezin, waardoor in 2012 in principe alle preadolescenten als zuigeling werden gevaccineerd. Overweeg bepaling van hepatitis B surface antilichamen (HBsAl) bij zwangeren die als kind gevaccineerd werden om de immuunstatus te objectiveren, zodanig dat deze test bij een toekomstige zwangerschap niet herhaald moet worden en een screening naar hepatitis B niet moet gebeuren.

Hepatitis B is een ernstige aandoening voor zwangere vrouwen en neonaten. Neonatale ziekte heeft ernstige gezondheidsrisico's op korte en lange termijn tot gevolg. Ongeveer 25% van diegenen met een chronische infectie sterft vroegtijdig aan cirrose of hepatocellulair carcinoom. Geschat wordt dat chronische dragers van HBsAg 22 keer meer risico lopen op hepatocellulair carcinoom of cirrose dan niet-dragers (95%-BI 11,5-43,2).<sup>158</sup> Zwangere vrouwen met hepatitis hebben een hogere incidentie van complicaties en mortaliteit. Complicaties omvatten zowel obstetrische als perinatale complicaties: preterm arbeid in 43% van de patiënten, abortus in 16,7%, neonatale asfyxie in 15,6%, congenitale anomalieën in 10% en foetale dood in 4,5%.<sup>159</sup>



Voor neonaten en kinderen zijn de voornaamste infectiebronnen perinatale transmissie door een geïnfecteerde moeder en horizontale transmissie door een geïnfecteerd gezinslid (*household contact*). Verticale transmissie komt frequent voor in hyperendemische gebieden, vooral bij moeders die HBsAg-drager zijn en waarbij tevens hepatitis B early antigen (HBeAg) positief is.<sup>160</sup>

Het risico op een chronische HBV-infectie is 70 tot 90% (6 maanden postpartum) zonder postexposure immunoprofylaxie (PEP) wanneer de moeder zowel HBsAg als HBeAg positief is.<sup>161</sup> Ter vergelijking: wanneer een moeder HBeAg negatief is, is het risico op chronische HBV bij de neonaat minder dan 10%.<sup>162</sup> 85% van de kinderen van moeders die positief zijn voor het HBeAg, wordt HBsAg-dragers en nadien chronische dragers, in vergelijking met 31% van de kinderen van HBeAg-negatieve moeders (RR 2,8, 95%-BI 1,69-4,47).<sup>163</sup>

### Hiv

Infectie met hiv begint asymptomatisch met graduele vermindering van de immunfunctie die uiteindelijk aanleiding geeft tot aids. De tijd tussen een hiv-infectie en de ontwikkeling van aids varieert van een paar maanden tot 17 jaar bij onbehandelde patiënten. De meest voorkomende manier om hiv te diagnosticeren is via een antilichaamtest tegen hiv-1 en hiv-2. Bij op zijn minst 95% van de patiënten zijn hiv-antilichamen detecteerbaar binnen 3 maanden van infectie. Wanneer een positief resultaat wordt bekomen, zal een confirmatietest gebeuren. Transmissie van moeder op kind kan grotendeels gereduceerd worden door vroege diagnose, voor de geboorte van het kind, bij de moeder, zodat geschikte interventies kunnen worden aangeraden.<sup>164</sup> Deze omvatten antiretrovirale therapie, electieve keizersnede en advies om borstvoeding te vermijden na de geboorte.

### Syfilis

Syfilis is een seksueel overdraagbare infectie, veroorzaakt door de bacterie *Treponema pallidum*. Het immuunantwoord op een syfilisinfectie is de productie van niet-specifieke en specifieke treponemale antilichamen. De eerste opspoorbare respons is de productie van specifieke anti-treponema immunoglobuline M (IgM) die detecteerbaar zijn tegen het einde van de tweede week van infectie. Wanneer symptomen ontstaan, hebben de meeste geïnfecteerden detecteerbare immunoglobuline G (IgG) en IgM. Syfilis kan asymptomatisch en latent aanwezig zijn voor vele jaren.

Voor de detectie van syfilis maken we gebruik van treponemale testen *T. Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA)* en voor de confirmatie van *Fluorescent Treponemal antilichaam absorbed test (FTA-abs)* die specifieke treponemale antilichamen detecteren.

Verticale transmissie is geassocieerd met neonatale sterfte, congenitale syfilis (wat aanleiding kan geven tot langdurige beperkingen), doodgeboorte en vroegtijdige geboorte. Bij zwangere vrouwen met vroege onbehandelde syfilis zal 70 tot 100% van de baby's geïnfecteerd raken en één derde zal doodgeboren worden.<sup>165</sup>

Parenterale toediening van penicilline voorkomt effectief de verticale transmissie van syfilis, hoewel het niet voldoende onderbouwd is dat de huidige behandelingsschema's optimaal zijn.

### Chlamydia

Een asymptomatische infectie met *chlamydia trachomatis* tijdens de zwangerschap is geassocieerd met laag geboortegewicht, vroegtijdige geboorte, Premature Rupture Of Membra-

nes (PROM) en neonatale morbiditeit (respiratoire infecties en conjunctivitis).<sup>166</sup> Er is weinig kwalitatief goede evidentie die screening naar chlamydia ondersteunt en die aangeeft dat behandeling van chlamydia tijdens de zwangerschap effectief is in de reductie van de incidentie van PROM, vroeggeboorte en laag geboortegewicht of van de incidentie van neonatale morbiditeit (conjunctivitis, pneumonie).

Een snelle identificatie en goede behandeling van de geaffecteerde neonaat door de pediatr is een klinisch en kosteneffectief alternatief voor screening.

### **Basis van de aanbeveling**

#### **Hepatitis B**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op verschillende studies<sup>167</sup>, en Cochrane systematische reviews. De website van Kind en Gezin werd geraadpleegd in verband met de Belgische context.

Vanuit de nieuwere Cochrane review in verband met hepatitis B-vaccinatie tijdens de zwangerschap kunnen momenteel geen aanbevelingen gebeuren in verband met vaccinatie tijdens de zwangerschap, omwille van te weinig evidentie.<sup>168</sup> Dit verandert niets aan de aanbevelingen, noch aan de toegekende Grade.

#### **Hiv**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op RCT's, richtlijnen en studies<sup>169</sup>, en een Cochrane review.

Vroegdetectie en behandeling van hiv verbetert de uitkomst voor de moeder en kan de progressiesnelheid verminderen.

De huidige beschikbare hiv-tests zijn meer dan 99% sensitief en specifiek voor de detectie van hiv-antilichamen.<sup>170</sup>

Het risico op neonatale en maternele mortaliteit werd gereduceerd door antiretrovirale therapie met AZT vergeleken met placebo (neonatale mortaliteit: OR 0,57; 95%-BI 0,38-0,85 en maternele mortaliteit: OR 0,30; 95%-BI 0,13-0,68). Alle andere gemeten uitkomsten (incidentie van doodgeboorte, vroegtijdige geboorte, laag geboortegewicht en neveneffecten voor kind en moeder) gaven geen significant verschil: nevirapine (NVP) vergeleken met AZT gaf geen significant verschil in outcome. Bij afwezigheid van een interventie was de gerapporteerde MTCT 25,5%, en dit werd gereduceerd tot 8% bij antiretrovirale therapie met zidovudine (AZT). Combinatie van interventies (antiretrovirale therapie, keizersnede en vermijden van borstvoeding) kan het risico nog verder verminderen tot 1%. Er werden geen significant nadelige effecten gerapporteerd wanneer keizersnede met een vaginale partus werd vergeleken.<sup>171</sup> Het gebruik van antiretrovirale medicatie om MTCT te reduceren kan resulteren in resistentiemutaties. Dit dient verder onderzocht te worden.

Een systematische review van tien studies onderzocht de universeel vrijwillige hiv-testen in antenatale zorg. Ze concludeerde dat de inbreng van *Provider Initiated Testing and Counseling (PITC)* in antenatale zorg een facilitator kan zijn voor het universeel vrijwillig testen van zwangere vrouwen, zodat het de toegang tot behandeling en preventieve interventies kan vergemakkelijken.<sup>172</sup>

De recentere Cochrane systematische review onderzocht 25 studies (N=18 901) en concludeerde dat triple therapie de meest effectieve was in preventie van moeder-op-baby-transmissie van hiv.<sup>173</sup> ZDV tijdens de antenatale periode, gevolgd door ZDT + 3TC (lamivudine)

intrapartum tot 1 week postpartum, en sd-NVP (single dose nevirapine) gegeven aan de geborene binnen de 72 uur na geboorte en ZDV na een week, zou het meest effectief zijn bij het overwegen van een korte therapie. Wanneer hiv-positieve vrouwen zich laattijdig presenteren voor de bevalling, wordt Post Exposure Profylaxis (PEP) gegeven met sd-NVP direct na de geboorte tot zes weken ZDV na de geboorte.

### Syfilis

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review, RCT's, observationele en kosten-batenstudies<sup>174</sup>, en op een systematische review en reviewartikels.

Er zijn twee classificaties van serologische tests voor syfilis: niet-treponemale test en treponemale tests. De niet-treponemale tests *Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL)* en *Rapid Plasma Reagin (RPR)* detecteren niet-specifieke treponemale antilichamen. Treponemale tests detecteren specifieke treponemale antilichamen, zoals EIA's. TPHA en FTA-al EIA-tests die IgG of IgG en IgM detecteren vervangen meer en meer VDRL- en TPHA-combinatie voor syfillisscreening (in het Verenigd Koninkrijk). Om het stadium van infectie te weten, gebeurt een kwantitatieve niet-treponemale test of een specifieke test voor treponemale IgM.

EIA's zijn meer dan 98% sensitief en meer dan 99% specifiek. Niet-treponemale tests kunnen resulteren in vals-negatieve resultaten, voornamelijk bij erg vroege of late syfilis, bij een reïnfectie of bij hiv-infectie. In een populatie met lage prevalentie is de positief predictieve waarde van niet-treponemale testen laag. Geen enkele test zal syfilis detecteren in de incubatieperiode, wat tot gemiddeld 25 dagen kan duren. Wanneer er een reactief resultaat bij screening is, dient een confirmatietest te gebeuren met een andere test met dezelfde sensitiviteit en liefst met een betere specificiteit. Bij een discrepantie tussen de testen dient een hertest of verder onderzoek te gebeuren.<sup>175</sup> Positieve resultaten moeten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omdat de serologische tests geen differentiatie geven voor de verschillende treponematosen (syfilis, yaws, pinta en bejel).

Omwille van de beschikbaarheid van penicilline in de jaren 1950 is geen recente informatie met betrekking tot prospectieve observationele studies in ontwikkelde landen voorhanden. Data van twee observationele studies in de USA in de jaren '50 en meer recente studies in ontwikkelingslanden geven een idee van de effecten van onbehandelde syfilis in vergelijking met vrouwen zonder syfilis en behandelde syfilis. Van de zwangerschappen met een onbehandelde syfilis resulteerde 25% in een doodgeboorte vergeleken met 3% zonder syfilis, 14% overleed in de neonatale periode vergeleken met 2,2% zonder syfilis en 41% resulteerde in congenitaal geïnfecteerde kinderen (vergeleken met 0% zonder syfilis). De niveaus van significantie zijn niet bekend in de studie. IV penicilline is effectief in de preventie van MTCT, hoewel er geen beschikbare evidentie is voor de optimale behandeling.<sup>176</sup>

In een studie van 142 zwangere vrouwen in Zuid-Afrika die positief testten op syfilis, werden 99 adequaat behandeld met minstens twee doses 2,4 benzathinepenicilline en 43 kregen een 'inadequate' behandeling van minder dan twee doses. Bij deze laatste vond perinatale dood plaats in 11% (26%) vergeleken met 4 (4%) bij adequaat behandelde vrouwen ( $P < 0,0001$ ).<sup>177</sup> Een andere systematische review onderzocht de effectiviteit van interventie van screening en behandeling van infecties tijdens de zwangerschap ter reductie van doodgeboorte. De duidelijkste evidentie voor impact op doodgeboorte werd gevonden voor adequate pre-

ventie en behandeling van syfilisinfectie en mogelijk malaria. Momenteel zijn er nog vele onduidelijkheden over de groeiende lijst van risicofactoren en in het bijzonder voor infectie-gerelateerde doodgeboorte.<sup>178</sup>

Een andere systematische review ondersteunt een reductie in incidentie van klinische congenitale syfilis van 97% (95%-BI 93-98%) door detectie en behandeling van actieve syfilis bij zwangere vrouwen met minstens 2,4 MU penicilline: drie studies van matige kwaliteit.<sup>179</sup> De resultaten van de meta-analyse suggereren dat behandeling met penicilline geassocieerd is met een reductie van doodgeboorte van 82% (95%-BI 67-90%); acht studies, van preterm arbeid met 64% (95%-BI 53-73%); zeven studies en van neonatale dood van 80% (95%-BI 68-87%); vijf studies. Hoewel de effecten consistent waren doorheen de studies was de kwaliteit van de evidentie laag en er was maar in weinig gevallen een aanpassing aan potentiële confounding factors.

Een andere systematische review concludeerde dat de timing van antenatale interventies een significant verschil maakte op risico op complicaties door syfilis. Vrouwen die in de eerste twee trimesters een gepaste interventie ontvingen, hadden meer kans op een gezond kind, vergeleken met vrouwen die gescreend en behandeld werden in het derde trimester van de zwangerschap.<sup>180</sup>

### **Chlamydia**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een RCT en observationele studies<sup>181</sup>, en is getoetst aan de Domus Medica-richtlijn Chlamydia.<sup>182</sup>

Een RCT in de USA onderzocht of behandeling van een chlamydia-infectie bij zwangere vrouwen de incidentie van vroeggeboorte en laag geboortegewicht kon reduceren. Er was geen statistisch significant verschil.<sup>183</sup>

#### **4.2.5.3. Screenen naar andere infecties**

---

##### **Aanbeveling**

- Screen naar rubella-immuniteit door IgG-bepaling. (*Grade 1B*)
  - Routinematige screening naar toxoplasmose wordt niet aangeraden. (*Grade 1B*)
  - Indien de immuunstatus voor toxoplasmose en rubella (IgG) gekend en positief zijn, dient deze test niet herhaald te worden bij de eerste bloedafname. (*GPP*)
  - Screen naar toxoplasmose door IgG- en IgM-bepaling indien de immuunstatus nog niet gekend is. (*GPP*)
  - Screen niet routinematig naar het cytomegalovirus (CMV) (*Grade 1B*) en hepatitis C. (*Grade 1C*)
- 

##### **Toelichting**

###### **Rubella**

Rubella-immuniteitscreening (IgG) dient vroeg in de zwangerschap aangeboden te worden om vrouwen te identificeren die een risico hebben op rubella-infectie en vaccinatie in de postnatale periode te kunnen promoten ter protectie van toekomstige zwangerschappen. Er is geen behandeling ter preventie of reductie van de verticale transmissie voor de huidige zwangerschap.<sup>184</sup> Wanneer geen rubella-antistoffen gedetecteerd worden, dient vaccinatie geadviseerd te worden na de bevalling. Rubellavaccinatie tijdens de zwangerschap kan teratogeen zijn en wordt niet aangeraden.

Wanneer er na een derde vaccinatie nog steeds geen antistoffen zijn, dient niet verder gevaccineerd te worden. Het betreft dan non-responders.

### **Toxoplasmose**

We adviseren een eenmalige bepaling van toxoplasmose titers IgM en IgG bij de eerste bloedafname (of bij preconceptie advies) om op deze manier onbeschermde vrouwen te identificeren en te motiveren tot het nemen van preventieve maatregelen. Vrouwen die beschermd zijn, kunnen worden gerustgesteld. Op deze manier hoeven enkel die vrouwen geïnformeerd te worden die geen bescherming hebben tegen toxoplasmose. De te volgen voedingsadviezen zijn zo ingrijpend dat een algemene toepassing ervan voor vrouwen met antistoffen onnodig is. Gezien de bestaande verschillende opvattingen in België wordt dit beleid ook zo aan de zwangere vrouw voorgelegd.

### **Cytomegalovirus (CMV)**

De hoge incidentie en ernstige morbiditeit geassocieerd met CMV-infectie geeft de nood weer aan effectieve interventies ter preventie van antenatale transmissie. Routinematige screening wordt niet aangeraden omdat er onder andere geen vaccinatie of profylactische therapie bestaat. Wanneer de immuunstatus positief is, bestaat er een kans dat een herinfectie kan voorkomen, wat nog minder pleit voor screenen.

### **Hepatitis C**

Hepatitis C is een van de grootste oorzaken van levercirrose, hepatocellulair carcinoom en leverfalen, waardoor het van groot belang is voor de gezondheidszorg.<sup>185</sup> Bij risicogroepen kan zeker overwogen worden om hepatitis C te bepalen.

Transmissie van dit virus kan gebeuren door: geïnfecteerde bloedtransfusie (voor 1992), IV-druggebruik, tatoeage, bodypiercing, verticaal (moeder op kind).

Verticale transmissie is de meest voorkomende route van infectie bij kinderen. De meeste geïnfecteerde kinderen blijven gezond, maar hebben een hoog risico op het ontwikkelen van chronische leverproblemen als volwassenen.

### **Basis van de aanbeveling**

#### **Rubella**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voornamelijk baseert op observationele studies<sup>186</sup> en aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad.

Rubella-infectie wordt gekenmerkt door een virale koorts en huiduitslag, maar kan in 20% tot 50% van de gevallen ook asymptomatisch verlopen.<sup>187</sup> Seroconversie treedt op bij 98-100% van de gevaccineerden. De beschermende werking van vaccinatie bedraagt 95-97%.<sup>188</sup>

Eén van de doelstellingen van de WHO was de eliminatie van mazelen en rubella tegen het jaar 2010 in de Europese regio. Om dit te bereiken moest een zeer hoge vaccinatiegraad ( $\geq 95\%$ ) bereikt worden voor beide vaccinosissen. De laatste gegevens over de MBR-vaccinatiegraad in België van 2005 en 2006 toonden aan dat deze voor de eerste dosis 90 tot 95% bedraagt en voor de tweede dosis ongeveer 85% is. Een seroprevalentiestudie uit 2006 toonde aan dat de immuniteit van de mensen behorende tot de leeftijdsgroep van 5 tot 30 jaar onvoldoende is om mazelenepidemieën te voorkomen. Het is dus belangrijk om de vaccinatiegraad te verbeteren, zeker voor de tweede dosis.<sup>189</sup>

Wanneer er na een derde vaccinatie nog steeds geen antistoffen zijn, dient niet verder gevaccineerd te worden. Het betreft dan non-responders.

Onderzoek in Engeland en Wales (National Congenital Rubella Surveillance Programme, NCRSP) geeft aan dat vatbaarheid voor rubella varieert met pariteit en etniciteit. Nullipare vrouwen (2%) zijn meer vatbaar dan vrouwen met kinderen (1,2%).<sup>190</sup>

Mediterraanse vrouwen (4%), Aziatische en zwarte vrouwen (5%) en Oriëntaalse vrouwen (8%) hebben een hogere gemiddelde vatbaarheid vergeleken met blanke vrouwen (<2%), met een gemiddelde vatbaarheid van ongeveer 2,5% voor zwangere vrouwen.<sup>191</sup>

In een cohortstudie van zwangere vrouwen met een geconfirmeerde rubella-infectie tijdens verschillende fasen van de zwangerschap werd bijna 70% (N=269) van de overlevende kinderen opgevolgd en hiervan was 48% (N=117) congenitaal geïnfecteerd. Deze studie toonde aan dat een congenitale infectie in meer dan 80% van de gevallen aanwezig was bij vrouwen met symptomen in de eerste 12 weken van de zwangerschap en in 25% op het einde van het tweede trimester van de zwangerschap. 100% van de neonaten die geïnfecteerd werden tijdens de eerste 11 weken van de zwangerschap, had complicaties omwille van rubella.

In een andere studie werd een vermindering in infectiegraad gezien van zwangerschapsweek 9 tot 16 (rate of infection 57%-70%) vergeleken met week 17 tot 20 (22%) en week 21 tot 24 (17%), en een minimaal risico op doofheid werd geobserveerd bij kinderen geboren bij moeders die tijdens de 17e tot 24e week werden geïnfecteerd.<sup>192</sup>

Symptomatische maternale reïnfectie is zeldzaam en de grootte van het risico op foetale schade is niet gekend.

### **Toxoplasmose**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die geen screening aanbeveelt en zich voornamelijk baseert op observationele studies<sup>193</sup> en een Cochrane systematische review. In verband met de Belgische context werd het KCE-rapport ook geraadpleegd.

Er is onvoldoende evidentie dat antenatale screening en behandeling voor toxoplasmose de verticale transmissie of complicaties zouden verminderen. Tevens zijn er veelvuldige complicaties bij de behandeling van de moeder en bij de follow-up van het kind.

Primaire preventie van toxoplasmose door middel van voedingsadvies is een goed alternatief. Prenatale screening (secundaire preventie) gebeurt in een aantal Europese landen (Frankrijk, Zwitserland, Duitsland, Oostenrijk en Italië) waar de incidentie van maternale toxoplasmose frequenter is en is gebaseerd op het tijdig detecteren van een maternale infectie door middel van bepaling van serumtesten voor toxoplasmose IgG en IgM. Wanneer tijdens de eerste prenatale test tekenen zijn van een recente infectie of een seroconversie tijdens de zwangerschap wordt gevonden, gebeurt een confirmatietest voor er behandeld wordt met spiramycine of pyrimethamine sulfadoxine of beide. Diagnose van foetale infectie gebeurt door amniocentese, wat een risico van 1% heeft op miskraam en het testen van amnionvocht op parasieten of meer recentelijk op toxoplasmose DNA door Polymerase Chain Reaction (PCR). Congenitale toxoplasmose kan ook gedetecteerd worden door cordocentese, wat betekent dat navelstrengbloed van de foetus wordt afgenomen en hierbij een detectie wordt gedaan op parasieten of specifieke immunoglobulinen (IgM en IgA) in foetaal bloed. Het risico op complicaties door deze procedure ligt echter hoger. Wanneer foetale infectie wordt bevestigd, kunnen de ouders besluiten om de zwangerschap te beëindigen of om een medamenteuze behandeling te ondergaan.

Prenatale screening, hoewel door sommigen als essentieel ter preventie van congenitale toxoplasmose beschouwd, heeft verschillende limieten: vals-positieve toxoplasmose IgM resultaten komen vaak voor en vals-positieve toxoplasmose IgG komen minder vaak voor, maar zijn tevens mogelijk. Meer nog, het aantal vals-positieve testen verhoogt in settings waar de lokale prevalentie van de infectie lager is, wanneer er organisatorische problemen zijn of aanvaardbaarheidsproblemen van herhaalde serumtesten elke 4-6 weken bij seronegatieve vrouwen.

Er is geen evidentie dat antenatale behandeling effectief is in het verminderen van de verticale transmissie noch in het verminderen van de functionele problemen later in de kindertijd. Er zijn accuraatheidsproblemen voor diagnostische tests betreffende foetale infectie, voornamelijk een gebrek aan een standaardprocedure voor PCR. Daarenboven veroorzaakt het bijkomende zwangerschapsafbrekingen van gezonde foetussen door amniocentese of electieve abortus. Er werd geschat dat om één geval van toxoplasmose te vermijden er 18,5 bijkomende zwangerschapsafbrekingen zijn, wanneer er een lage incidentie is van maternale infectie.<sup>194</sup>

Voor zwangere vrouwen waarbij een primaire toxoplasmose-infectie werd gediagnosticeerd, dient een geïnformeerde beslissing gemaakt te worden om prenatale diagnostiek te ondergaan. Belangrijk is dat ze kennis hebben over het risico op een handicap omwille van neurologische schade of visusaantasting. Hierover is minder betrouwbare informatie te vinden en het effect van zwangerschapsduur is ongekend. Om het risico op klinische symptomen bij een foetus geboren bij een geïnfecteerde vrouw te bepalen, kan men het risico op congenitale toxoplasmose vermeerderen met het risico op symptomen bij congenitaal geïnfecteerde kinderen. Bijvoorbeeld: op 26 weken is het risico op MTCT 40% en het risico op klinische symptomen in een geïnfecteerde foetus is 25%. Het algemene risico wordt zodoende 10% ( $0,4 \times 0,25$ ). Wanneer dit risico bepaald wordt bij alle zwangerschapslengtes krijgt men een positief gebogen curve dat een maximale hoogte van 10% verkrijgt bij een zwangerschapsduur van 24 tot 30 weken. In het tweede en derde trimester vermindert het risico onder 5% en juist voor de geboorte is het risico 6%. Kennis van dit risico geeft vrouwen het overwegingsvermogen om de voor- en nadelen alsook de risico's in te schatten wanneer ze beslissen over behandeling, amniocentese of zwangerschapsbeëindiging. De mogelijke risicoreductie die kan bekomen worden door prenatale behandeling, moet worden afgewogen tegenover het risico op miskraam van 1% dat geassocieerd is met amniocentese.

Andere kosten waren onnodige behandeling of zwangerschapsbeëindiging van ongeïnfecteerde en onaangetaste foetussen, stress en discomfort van herhaalde onderzoeken, zowel ante- als postnataal. Een ander probleem is dat, ook wanneer antenatale diagnose negatief is, de afwezigheid van congenitale toxoplasmose pas kan worden bevestigd op de leeftijd van 12 maanden. Kinderen met congenitale toxoplasmose, waarvan de meeste asymptomatisch zijn, worden geacht meer risico op plotse blindheid of zelfs mentale aantasting te hebben doorheen de kindertijd en adolescentie.

Een alternatief voor antenatale screening is neonatale screening, waarbij neonaten met congenitale toxoplasmose geïdentificeerd worden om zo behandeling aan te bieden alsook klinische opvolging. Gezien de meesten asymptomatisch zijn, zou de meerderheid gemist worden bij routine pediatriesch onderzoek. Neonatale screening is gebaseerd op de detectie van toxoplasmose specifiek IgM op hielpruk en detecteert 85% van de geïnfecteerde kin-



deren. Er werden geen studies gepubliceerd die het effect van postnatale behandeling en geen behandeling of korte duur-behandeling ten opzichte van 1-jaarsbehandeling of langer in verband met de langetermijnrisico's bestudeerden.<sup>195</sup>

### **Cytomegalovirus (CMV)**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op studies<sup>196</sup> en een Cochrane systematische review.

Cytomegalovirus (CMV) is een herpesvirus en de meest voorkomende oorzaak van congenitale infectie in ontwikkelde landen. Het blijft latent aanwezig na een primaire infectie en kan reacteren, voornamelijk bij een verminderde immuniteit. Congenitale CMV kan schadelijke gevolgen geven aan de foetus.

40% van de tijdens de zwangerschap geïnfecteerde vrouwen geeft dit virus door aan hun ongeboren kind. Deze infectie kan bij de foetus resulteren in ernstige gezondheidsproblemen, onder meer groeirestrictie en het risico op later miskraam. In 90% van de gevallen met een congenitale CMV zijn er geen symptomen, maar de andere 10% heeft wel symptomen. Zij hebben een risico op levenslange neurologische gevolgen, inclusief cognitieve en motorische aandoeningen, gehoorproblemen en visusstoornissen.

Maternele educatie en gedragsaanpassingen worden gebruikt om het risico te limiteren. Mogelijke medicamenteuze interventies zijn antivirale therapie, immuunglobulinetherapie en de mogelijkheid tot anti-CMV vaccinatie. Deze interventies verschillen in effectiviteit, risico's en nevenwerkingen en hun aanvaardbaarheid. Momenteel is er geen vaccin tegen CMV.

Op dit moment is antenatale screening niet aangeraden, omdat het momenteel niet mogelijk is om accuraat te bepalen welke zwangerschappen zullen resulteren in de geboorte van een geïnfecteerd kind of welke geïnfecteerde kinderen ernstige problemen zullen hebben.<sup>197</sup> Er is geen vaccinatie beschikbaar of profylactische therapie ter preventie van de transmissie. Er is ook geen manier om te bepalen of intra-uteriene transmissie gebeurd is.<sup>198</sup>

Een Cochrane review vond geen RCT's die antenatale interventies ter preventie van MTCT en van CMV en ter preventie van de slechte outcome van congenitaal geïnfecteerde kinderen onderzochten.<sup>199</sup> Verder onderzoek is noodzakelijk met betrekking tot de effectiviteit van interventies, inclusief langetermijnstudies en kosteneffectiviteitsanalyse.

### **Hepatitis C**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op studies<sup>200</sup> en een Cochrane systematische review. Momenteel is er te weinig evidentie om veralgemeende screening aan te bevelen.

Er is onvoldoende evidentie betreffende effectiviteit en kosteneffectiviteit om screening naar hepatitis C aan te bevelen. Hoewel er voldoende evidentie is dat het risico op verticale transmissie verhoogt wanneer de maternale virale lading hoger is, blijft het onzeker of er een drempelwaarde voor transmissie bestaat.<sup>201</sup>

De transmissiegraad van moeder op baby is ongeveer 5%. Het risico is het grootst wanneer er een hoge virale lading is bij de geboorte; een co-infectie met hiv kan ook het risico verhogen. Het klinisch verloop van het hepatitis C-virus (HCV) bij kinderen die de ziekte via verticale transmissie hebben verkregen, is onduidelijk.<sup>202</sup>

Een systematische review gaf aan dat er te weinig evidentie was om keizersnede aan te raden bij hepatitis C.<sup>203</sup>



## 5. INFORMATIE TIJDENS EEN EERSTE CONSULT

### 5.1. Welke praktische adviezen geven in verband met voeding?

---

#### Aanbeveling

- Overweeg het ontraden van bepaalde voedingsmiddelen. (Grade 2C)
  - Overweeg bepaalde voorzorgsmaatregelen die voedselafhankelijke infecties kunnen voorkomen. (Grade 1C)
- 

#### Toelichting

In het algemeen moeten zwangere vrouwen informatie krijgen over het belang van een gevarieerde voeding:

- veel fruit en groenten;
- koolhydraten: brood, pasta, rijst en aardappelen;
- proteïnen: mager vlees, vis, bonen en linzen;
- voldoende vezels: granen brood en fruit en groenten;
- melkproducten: melk, yoghurt, kaas.

Ze worden ook best geïnformeerd over mogelijk risicovolle voedingswaren:

- ongepasteuriseerde of rauwe melk (gepasteuriseerde, gesteriliseerde of UHT-melk drinken mag wel);
- kazen op basis van niet-gepasteuriseerde melk;
- paté (inclusief groentepaté);
- lever en afgeleide producten;
- ongekookte of onvoldoende verwarmde kant-en-klare maaltijden;
- rauwe of partieel gekookte eieren of voedsel dat eieren bevat (zoals mayonaise);
- rauw of partieel gekookt vlees, voornamelijk gevogelte;
- ongekookte of fijne vleeswaren, zoals salami;
- rauwe schaaldieren, zoals oesters;
- vis die veel kwik bevat: haai, zwaardvis en marlijn, wat een invloed kan hebben op het zenuwstelsel van de foetus.

Er wordt ook informatie gegeven over gelimiteerde consumptie van:

- tonijn (niet meer dan 2 medium blikken of één verse tonijnsteak per week);
- cafeïne tot 300 milligram per dag (dit is aanwezig in koffie, thee, chocolade en cola's).<sup>204</sup>

Informatie wordt gegeven over bijkomende voorzorgsmaatregelen om toxoplasmose te voorkomen:

- de handen wassen voor het bereiden van voedsel;
- alle fruit en groenten grondig wassen, inclusief kant-en-klare salades, voordat het gegeten wordt;
- grondig koken van rauw vlees en kant-en-klare gekoelde maaltijden;
- handschoenen dragen en grondig reinigen van de handen na contact met grond en tuinen;
- feces van katten in een kattenbak of in grond vermijden.

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voornamelijk baseert op een RCT, observationele studies<sup>205</sup>, Cochrane systematische reviews en een observationele studie.

Eén systematische review van RCT's over dieetadvies bij zwangere vrouwen gaf aan dat er evidentie was dat dieetadvies aanleiding gaf tot een verhoogde energie- en proteïne-inname. Over de maternale of perinatale outcome was weinig evidentie.<sup>206</sup>

Om het risico op listeriose te verminderen, wordt de zwangere vrouw best geadviseerd om:

- geen ongepasteuriseerde of rauwe melk te drinken (gepasteuriseerde, gesteriliseerde of UHT melk drinken mag wel);
- geen zachte schimmelkazen te eten, zoals camembert, blauwe schimmelkaas, brie,... (alle (harde) kazen die gepasteuriseerd zijn, geven geen problemen);
- geen patés te eten (dit geldt ook voor groentepatés);
- geen rauwe/ ongekookte of onvoldoende verwarmde kant- en klaarmaaltijden te eten.

Er is observationeel onderzoek gebeurd tussen 1984 en 2011 dat aantoonde dat in Frankrijk de incidentie van listeriosis aan het dalen is met een factor 12 sinds 1984.<sup>207</sup> Deze lagere incidentie is het gevolg van specifieke *Listeria monocytogenes* controle-initiatieven in de voedselproductie. Een lagere incidentie werd gezien in regio's met lagere incidentie voor toxoplasmose. Er wordt ook van uitgegaan dat de aanbevelingen in verband met voeding, gezien deze zowel voor listeriose als toxoplasmose gelden, frequenter opgevolgd zouden moeten worden. De cases die gerapporteerd werden tussen 1999 en 2011 (N=606), werden geclassificeerd als maternale infecties met een verdergaande zwangerschap (N=89; 15%), met een foetale sterfte (N=166; 27%) en met levend geboren neonatale listeriose (N=351; 58%). De meerderheid van deze laatste groep (N=216; 61%) waren vroeggeboorte (22 tot 36 weken zwangerschapsduur) van wie 14% (N=30) extreem vroeg geboren werd (22 tot 27 weken zwangerschapsduur). 80% van de vrouwen rapporteerde dat ze voeding met een hoog risico hadden gegeten. Vanuit dit onderzoek wordt een betere bewustmaking van deze voedingsadviezen aangeraden.

Listeriose is een ziekte veroorzaakt door *Listeria monocytogenes*. Deze bacterie tolereert zowel hoge als lage temperaturen en ook hoge zoutconcentraties. Als gevolg hiervan replitceert het goed in grond, stof, (riool)water, mest en (winter)voer. *Listeria* groeit bij koelkasttemperaturen (en kan daardoor voeding en rauw vlees in de koelkast contamineren) en kan worden teruggevonden in feces van dieren en mensen. De bacterie kan meerdere maanden in de grond overleven, maar pasteurisatie en de meeste desinfecterende middelen elimineren het organisme.

Listeriose manifesteert zich als een griepachtige aandoening. Er is een grotere incidentie (12/100 000) bij zwangere vrouwen vergeleken met de algemene populatie (0,7/100 000). Gecontamineerd voedsel is meestal de infectiebron.

Maternale ziekte is meestal mild, maar de neonatale infectie heeft een 20 tot 30% mortaliteitsrisico. De infectie kan transplacentair doorgegeven worden aan het ongeboren kind, ook wanneer de zwangere vrouw geen symptomen heeft. Dit kan aanleiding geven tot preterm geboorte, miskraam, doodgeboorte of serieuze gezondheidsproblemen voor de pasgeborene.

Ongeveer 1 op 5 zwangerschappen met listeriosis resulteert in een spontane abortus of doodgeboorte. In de overgebleven zwangerschappen zijn twee op drie neonaten geïnfecteerd. Deze neonaten ontwikkelen meestal een pneumonie, bacteriëmie/sepsis of combinatie hiervan. Meningitis ontstaat in 25% van de gevallen.<sup>208</sup>

Zwangere vrouwen worden best gewaarschuwd dat **té hoge inname van vitamine A** (meer dan 700 µg) teratogeen is voor het ongeboren kind. Daarom is het eten van lever en leverproducten (bv. paté) af te raden tijdens de zwangerschap. Lever bevat een hoog gehalte aan vitamine A. Er zijn geen epidemiologische gegevens die ons toelaten een drempel te bepalen waarboven inname van vitamine A gevaarlijk is in het eerste trimester van de zwangerschap. Daarom stelt men dat de inname moet beperkt blijven tot 2310 IU, wat equivalent is aan 700 µg. Lever en leverproducten bevatten tussen de 10 000 à 38 000 mg vitamine A per portie van 100 g.<sup>209</sup>

Om het risico op **salmonella-infectie** te verminderen wordt een zwangere vrouw best geadviseerd om:

- rauwe of partieel gekookte eieren of voedsel dat eieren bevat (zoals mayonaise), te vermijden;
- rauw of partieel gekookt vlees, voornamelijk gevogelte, te vermijden.

Salmonella is een bacterie die voedselvergiftiging veroorzaakt. Het komt voornamelijk voor in gevogelte, eieren, rauwe melk en in rauw of onvoldoende bereid vlees en water. Het kan ook door bepaalde huisdieren, zoals schildpadden en vogels, overgebracht worden.

Hoewel er geen evidentie is dat een salmonella-infectie een ongeboren kind aantast, kan het ernstige diarree en braken veroorzaken.

Eieren dienen goed gekookt te worden. Kip en rauw vlees dienen goed gekookt of gebakken te worden. Ook de handen moeten goed gewassen worden na het bereiden van dit voedsel.<sup>210</sup>

Primaire preventie van **toxoplasmose**, gebaseerd op prenatale educatie, is bewezen effectief en kan een goede strategie zijn om congenitale toxoplasmose te reduceren. De evidentie hierover is gering maar geeft een indicatie dat prenatale educatie een positief effect kan hebben op de verbetering van het gedrag van de vrouw en de vermindering van seroconversie tijdens zwangerschap.

Besmetting door de parasiet *toxoplasma gondii* kan via vier routes gebeuren:

- ingestie van levensvatbare cysten in onvoldoende gekookte of rauw vlees of tachyzoiten in melk van geïnfecteerde intermediaire hosts;
- ingestie van oöcyten geëxcreteerd door katten en gecontamineerde grond of water, ook ongewassen fruit en groenten gecontamineerd met kattenfeces;
- getransplanteerde organen of bloedproducten van andere mensen die geïnfecteerd zijn met toxoplasmose;
- verticale transmissie (moeder-op-kind) wanneer de primaire infectie gebeurt tijdens de zwangerschap, wat aanleiding kan geven tot congenitale toxoplasmose.<sup>211</sup>

Een studie in zes Europese centra identificeerde onvoldoende gekookt vlees of gerookte vleesproducten als de belangrijkste factor van toxoplasmose-infectie tijdens de zwangerschap. Contact met aarde gaf in een substantiële minderheid aanleiding tot infectie.<sup>212</sup>

Klinische symptomen van congenitale toxoplasmose omvatten inflammatoire laesies in de hersenen en retina en choroïdae die aanleiding geven tot blijvende neurologische schade of verminderde visus.

De gerapporteerde gemiddelde graad van klinische symptomatologie varieert van 14% tot 27% bij kinderen waarvan de moeders geïnfecteerd waren.<sup>213</sup>

Wanneer een primaire infectie met *toxoplasmose gondii* gebeurt tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op verticale transmissie met de zwangerschapsduur op het moment van

het oplopen van de infectie. Het gemiddelde gerapporteerde risico voor congenitale toxoplasmose varieert van 18 tot 44%. Het risico is laag in het begin van de zwangerschap (6% tot 26% van 7 tot 15 weken) en stijgt naar 32% tot 93% op 29e tot 34e zwangerschapsduur.<sup>214</sup> In contrast met het transmissierisico is het risico op het ontwikkelen van symptomen of ziekte (hydrocephalus, intracranieële calcificaties en retinochoroiditis) van een geïnfecteerd kind het grootst in het begin van de zwangerschap op 13 weken met een geschatte 61% (95%-BI 34-85%) verminderend naar 9% (95%-BI 4%-17%) op 36 weken.<sup>215</sup> Ook de nieuwere Cochrane systematische review die twee cluster RCT's includeerde (N=5455 vrouwen), beide van mindere kwaliteit, concludeerde dat primaire preventie van congenitale toxoplasmose beschouwd wordt als een te verkiezen interventie.<sup>216</sup> Het effect is nog niet adequaat geëvalueerd. Er is een gebrek aan evidentie van goede kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over het effect van prenatale educatie interventies.

## 5.2. Welke praktische adviezen geven in verband met extra vitaminen/mineralen?

### Aanbeveling

- Beveel de inname van 400 µg foliumzuur per dag aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. (Grade 1A)
- Ontraad routinematig gebruik van ijzerpreparaten. (Grade 1A)
- Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen. (Grade 2B)

### Toelichting

#### Foliumzuur

Foliumzuur is een essentieel voedingssupplement voor de zwangere vrouw (en zij die plannen om zwanger te worden). De inname van foliumzuur van 400 µg per dag wordt aanbevolen vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e zwangerschapsweek. Hierdoor vermindert het risico op aandoeningen van de neuraalbuis (spina bifida, anencefalie) bij het kind.

#### Ijzerpreparaten

De zwangere vrouw hoeft niet routinematig ijzerpreparaten te nemen. Het levert voor de moeder of het ongeborn kind geen bijkomende voordelen op en gaat doorgaans gepaard met vervelende bijwerkingen.

#### Vitamine D

Vitamine D is essentieel in het onderhoud van de groei en van gezonde beenderen. Vitamine D regelt de calcium- en fosfaatabsorptie en metabolisme. Inname van vitamine D is doorgaans beperkt. Het is terug te vinden in vette vis, aangerijkte margarines en ontbijtgranen, en beperkt in rood vlees en eierdooiers. 90% van de vitamine D-aanvoer komt vanuit de synthese in de huid die blootgesteld is aan de zon.

Er is een seizoensvariatie in vitamine D-status (beste status is van juli tot september, laagste status van januari tot maart). Gedurende de winter is er geen UV-licht met de juiste golflengte (Verenigd Koninkrijk ligt op breedtegraad 50-58° noord, België op breedtegraad 49°30'-51°30' noord) en daardoor is er op dat moment enkel de toevoer van vitamine D via het voedsel, wat voor het onderhoud van de reserves te weinig is. In de lente, de zomer en

de herfst volstaat 5 à 15 minuten zonbloomstelling tussen 10 uur in de voormiddag en 15 uur in de namiddag bij blanke personen in het Verenigd Koninkrijk alsook België.<sup>217</sup>

Om voldoende reserves aan te leggen en te behouden kan de zwangere vrouw kiezen om per dag 400 IE cholecalciferol in te nemen: dit komt overeen met 10 µg per dag of 5 dr D-cure (30 dr=2400 IE) per dag. Vele studies van over de hele wereld tonen aan dat de toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap, en daarna tijdens de borstvoeding, de vitamine D-spiegel bij de moeder verbeteren. Er zijn ook geen nevenwerkingen, noch bij moeder, noch bij het kind vastgesteld.

Een specifieke groep vrouwen loopt groter risico op een vitamine D-tekort. Tot de risico-groep behoren:

- vrouwen die zelf, of haar familie, afkomstig zijn uit Zuid-Azië, Afrika (Noord-Afrika), de Caraïben en het Midden-Oosten;
- vrouwen die weinig buiten komen of zichzelf volledig bedekken als ze buiten komen;
- vrouwen die in hun dieet nauwelijks vis, vlees of eieren eten (waaronder vrouwen met een klein inkomen), of dieet met margarines of ontbijtgranen zonder verrijking met vitamine D;
- vrouwen met een start BMI >30;
- vrouwen tussen 19 en 24 jaar.

### **Calciumsupplementen**

Calciumsupplementatie (>1 g/dag) zou mogelijk een risicoreductie voor pre-eclampsie kunnen geven bij vrouwen met weinig calciuminname via hun dieet.

### **Basis van de aanbeveling**

#### **Foliumzuur**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op studies<sup>218</sup> een advies van de Hoge Gezondheidsraad en Cochrane systematische reviews.

Het advies van de Hoge Gezondheidsraad is als volgt: supplementen van foliumzuur van 400 µg/dag rond de conceptie hebben een bewezen gunstig effect.<sup>219</sup> Deze moeten dus structureel aanbevolen worden aan alle potentieel zwangere vrouwen vanaf minimaal 4 weken voor de conceptie tot 8 weken na de conceptie.

In een multicentrische RCT werd vastgesteld dat bij zwangeren die geen voorgeschiedenis hebben van neuraalbuisafwijkingen bij vorige baby's, 400 µg dagdosis volstaat. Uitzonderingen hierop zijn ook de patiënten met diabetes en epilepsiepatiënten onder medicatie, waar de aanbevolen dosis minstens 4000 µg is.<sup>220</sup>

Het effect van het gebruik van multivitaminen en/of foliumzuur voor de conceptie op de prevalentie van neuraalbuisafwijkingen is onderzocht in een systematische review van vier RCT's met in totaal 6425 vrouwen. In alle RCT's was foliumzuur ingenomen van voor de conceptie tot en met 6 à 12 weken. Er werd een substantiële reductie van het voorkomen van neuraalbuisafwijkingen vastgesteld (RR 0,28; 95%-BI 0,13-0,58).<sup>221</sup>

In de recente Cochrane review werd inderdaad ook vastgesteld dat de preventieve inname van foliumzuur de prevalentie van neuraalbuisafwijkingen vermindert, maar geen andere significante effecten op geboortedefecten heeft.<sup>222</sup>

Een recentere Cochrane review vond geen conclusieve evidentie voor voordelen van foliumzuursupplementatie voor de zwangerschap zelf of de zwangerschapsuitkomst.<sup>223</sup> Ook een andere Cochrane review onderzocht supplementatie met multinutriënten ten opzichte van ijzer-

en foliumzuursuppletie en vond nog onvoldoende evidentie om multinutriëntsupplementatie aan te raden, doch wel significante verbeteringen bij laag geboortegewicht baby's (RR 0,89; 95%-BI 0,83-0,94) en SGA (*small for gestational age*) baby's (RR 0,87; 95%-BI 0,81-0,95).<sup>224</sup>

### IJzer

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op RCT's en studies<sup>225</sup> en een recentere Cochrane systematische review.

Een systematische review van twintig RCT's vergeleek de toediening van ijzer met placebo aan 5552 zwangere vrouwen met normaal Hb-gehalte (>10 g/100 ml) en zwangerschapsduur van minder dan 28 weken. Routineuze toediening van ijzer verbeterde de ferritine-waarde bij de zwangeren die ijzer namen boven de 10 µg/l en resulteerde in een substantiële vermindering van zwangeren met Hb-waarden onder de 10 of 10,5 g/100ml. Men kon geen bewijs vinden van verminderde of verbeterde afloop van de zwangerschap bij de moeder of het kind.<sup>226</sup>

Een Cochrane review includeerde 60 studies en onderzocht het effect van dagelijkse orale ijzersupplementatie versus geen ijzer en placebo.<sup>227</sup> Vrouwen met ijzersupplementatie bevelen minder van kinderen met een laag geboortegewicht (<2500 g) vergeleken met de controles (8,4% versus 10,2%; gemiddelde RR 0,81; 95%-BI 0,68-0,97, bij 11 trials, 8480 vrouwen) en een gemiddeld geboortegewicht dat 30,81 g hoger lag bij ijzersupplementatie (average mean difference (MD) 30,81; 95%-BI 5,94-55,68, bij 14 trials, 9385 vrouwen). Preventieve ijzersupplementatie reduceerde het risico op maternale anemie at term met 70% (RR 0,30; 95%-BI 0,19-0,46, bij 14 trials, 2199 vrouwen) en ijzertekort at term met 57% (RR 0,43; 95%-BI 0,27-0,66, bij 7 trials, 1256 vrouwen). Hoewel het verschil in beide groepen statistisch niet significant was, rapporteerden vrouwen onder supplementatie meer neveneffecten ten opzichte van de placebogroep (25,3% versus 9,91%) (RR 2,36; 95%-BI 0,96-5,82, bij 11 trials, 4418 vrouwen), in bijzonder wanneer de dosis elementair ijzer 60 mg of hoger was. Ook hadden deze vrouwen onder suppletie gemiddeld hogere Hb-concentraties at term en in de postpartum periode, maar hadden een verhoogd risico om hoger dan 130 g/L Hb-concentraties te hebben tijdens de zwangerschap en at term.

### Vitamine D

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op RCT's en observationele studies<sup>228</sup> en een Cochrane systematische review.

Er zijn aanwijzingen dat vitamine D-supplementatie mogelijk voordelen met zich meebrengt, zowel mateneel als foetaal, maar de evidentie is sterk wisselend. Er werden nog geen nadelen gevonden.

Er is evidentie uit zeven studies<sup>229</sup>, waaronder vijf RCT's van goede kwaliteit en twee observationele studies van goede kwaliteit, dat toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap effectief de vitamine D-status verbetert van zowel vrouwen uit Zuid-Azië als van Kaukasische origine.

Samenvatting van de evidentie: één RCT (Midden-Oosten) onderzocht de toediening van moeder en kind met vitamine D. Bij beide werden hogere waarden voor 25-OH D vastgesteld zonder hypervitaminose D.

Een andere studie (Verenigde Arabische Emiraten) vergeleek de dagelijkse toediening met de maandelijks toediening. Er werd geen verschil vastgesteld in veiligheid en effectiviteit.

Er is evidentie uit één RCT (met kleine aantallen) dat de kinderen van Zuid-Aziatische moeders die vitamine D-suppletie gekregen hadden, een betere groei en gewichtscurve in het eerste levensjaar vertoonden ten opzichte van moeders die geen vitamine D-suppletie hadden gekregen.

Er is goede evidentie dat vitamine D-suppletie bij de risicogroepen gedurende de zwangerschap de groei van de pasgeborene in het eerste levensjaar verbetert. Extrapolerend vanuit deze studies zou men kunnen verwachten dat aldus de incidentie van rachitis bij het kind zal verminderen door toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap.

Vitamine D-status van de pasgeborene is sterk bepaald door de vitamine D-status van de moeder. Ernstige tekorten resulteren in rachitis en osteomalacie. Er is toegenomen evidentie dat verbeterde status van de moeder tijdens de zwangerschap een invloed heeft op de gezondheid van het kind met betrekking tot risico op osteoporotische fracturen en wheezing in de kindertijd. Met betrekking tot aandoeningen als diabetes, kanker of cardiovasculaire ziekten is de relatie minder bevestigend.

Er is echter tot op heden nog steeds discussie over de klinische betekenis van een verbeterde vitamine D-status bij de zwangere na toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap. Er is immers geen evidentie dat vitamine D-suppletie ook complicaties voor moeder (zwangerschapsdiabetes, hypertensie) en kind (vroeggeboorte) vermindert.<sup>230</sup>

Ook in de laatste evidence-update komt naar voren dat er nog te weinig conclusief bewijs is op maternele of foetale verbeteringen na vitamine D-suppletie, maar dat er geen neveneffecten gevonden konden worden en er mogelijk verbeteringen kunnen zijn in reductie naar bepaalde infecties, astma, zwangerschapsdiabetes, bacteriële vaginose en vroeggeboorte en pre-eclampsie, hoewel de evidentie niet sterk is. Deze conclusies komen uit een systematische review en twee RCT's.<sup>231</sup>

### **Calciumsupplementen**

Een Cochrane review geeft aan dat het effect van calciumsupplementen overschat zou kunnen zijn, omwille van een beperkte studie of publicatiebias.<sup>232</sup> Er werden geen studies gevonden ter inclusie. Calciumsupplementatie kan ook vroeggeboorte en het voorkomen van maternele dood of ernstige morbiditeiten verminderen. Daarentegen is er een verhoogd risico voor het HELLP-syndroom, hoewel dit in absolute cijfers klein was. De WHO raadt calcium 1,5 tot 2 g dagelijks aan bij zwangere vrouwen met een dieet dat weinig calcium bevat.

Omwille van vele onzekerheden werd hierover geen uitspraak gedaan en werd het niet aanbevolen.

## **5.3. Welke praktische adviezen geven rond de preventie van infecties?**

### **5.3.1. Hoe kan de zwangere een infectie met het cytomegalovirus (CMV) voorkomen?**

---

#### **Aanbeveling**

- Raad hygiënische maatregelen aan in gezinnen met jonge kinderen. (Grade 2B)
  - Verwijs beroepsactieve zwangere vrouwen uit risicopopulaties door naar de dienst voor preventie en bescherming op het werk. (Grade 1C)
- 

#### **Toelichting**

Het cytomegalovirus (CMV) is een herpesvirus en de meest frequente oorzaak van congenitale infectie in ontwikkelde landen. Een congenitale CMV-infectie is de belangrijkste niet-

genetische oorzaak van doofheid bij kinderen: meer dan de helft van de baby's geboren na een symptomatische infectie en 10% van de asymptomatische kinderen ontwikkelen een mild tot ernstig sensorineuraal gehoorverlies.<sup>233</sup>

De verschillende transmissieroutes voor CMV-besmetting bij volwassenen zijn seksueel contact, bloedtransfusie, orgaantransplantatie en contact met lichaamsvochten van kinderen of volwassenen die het virus uitscheiden. Zuigelingen en jonge kinderen kunnen het virus gedurende een jaar of langer uitscheiden, waardoor ze waarschijnlijk de belangrijkste bron van een primaire infectie vormen voor vrouwen in de reproductieve leeftijd.<sup>234</sup> Daarom worden hygiënische interventies voor CMV-seronegatieve zwangeren over het algemeen acceptabel en het meest geschikt bevonden ter preventie van een CMV-seroconversie tijdens de zwangerschap.<sup>235</sup>

In de meeste gevallen verloopt een CMV-infectie bij immunocompetente volwassenen asymptomatisch, waardoor men niet op de hoogte is van de infectie of het uitscheiden van het virus. Zowel reactivatie van het virus als reinfectie met een andere CMV-stam zijn geassocieerd aan de uitscheiding van het virus via het speeksel, de urine en andere lichaamsvochten.

Bij 1 tot 4% van de vrouwen treedt een seroconversie op tijdens de zwangerschap. 40% van de vrouwen met een primaire infectie tijdens de zwangerschap geeft CMV door aan de foetus. Voor vrouwen die voor de conceptie geïnfecteerd raakten, is het maternofetale transmissiepercentage 0,2 tot 2%. Dit percentage is echter verhoogd wanneer het interval tussen de maternale primaire infectie en de conceptie minder dan twee jaar bedraagt. Het risico op ernstig foetaal letsel is het grootst na een primaire maternale CMV-infectie en wanneer maternale infectie plaatsvindt gedurende het eerste tot vroeg tweede zwangerschapstrimester. 90% van de kinderen met een congenitale CMV-infectie is asymptomatisch bij geboorte.<sup>236</sup> Van deze asymptomatische pasgeborenen ontwikkelt 10% echter een mild tot ernstig sensorineuraal gehoorverlies.<sup>237</sup>

Naast 90% asymptomatische pasgeborenen vertoont 10% van de kinderen bij de geboorte symptomen van een congenitale CMV-infectie. Deze 10% heeft tot 90% kans op ontwikkeling van lange termijn neurologische sequelen, zoals mentale retardatie en sensorineuraal gehoorverlies. Klinische manifestaties van een congenitale CMV-infectie zijn o.a. groei-retardatie, microcefalie, ventriculomegalie, chorioretinitis, hepatitis, trombocytopenie en een paarse huiduitslag.<sup>238</sup>

Vaccins tegen CMV zijn nog niet beschikbaar en behandelingen voor een CMV-infectie tijdens de zwangerschap zijn momenteel nog onder beoordeling.

Voor zwangeren uit bepaalde beroepsgroepen, vooral zij die hoofdzakelijk met kleuters en peuters werken, zijn er bijzondere voorzorgsmaatregelen.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op Cochrane systematische reviews en reviewartikels.

Verscheidende onderzoeken hebben aangetoond dat counseling van zwangeren over hygiëne en preventiegedrag (wassen van de handen wanneer in contact met speeksel of urine van kinderen, niet delen van glazen of bestek met jonge kinderen, niet kussen van jonge kinderen op de mond of de wang) het seroconversiepercentage doet dalen.<sup>239</sup>

In een RCT werden 166 seronegatieve zwangere en niet-zwangere moeders met een kind jonger dan 36 maanden geïncludeerd en at random aan één van drie groepen toegewezen. Moeders in de twee interventiegroepen kregen instructies met betrekking tot handhygiëne, handschoenen-



gebruik en het vermijden van vormen van intiem contact met hun kind. In één van de twee interventiegroepen kregen vrouwen eveneens informatie over het al dan niet uitscheiden van CMV door hun kind. Vrouwen in de controlegroep kregen geen instructies of informatie over hun serologische status of CMV-uitscheiding van hun kind. Bij 7,8% van de vrouwen vond zowel in de interventiegroepen als in de controlegroep een seroconversie plaats (resp. 9 van 115 vrouwen en 4 van 51 vrouwen). Twee onafhankelijke predictoren van maternale infectie waren een kind met CMV-uitscheiding en zwangerschapswens bij inclusie in de studie. 10 van de 24 vrouwen met zwangerschapswens uit een groep van 41 vrouwen met een kind met CMV-uitscheiding seroconverteerde, terwijl seroconversie slechts voorkwam bij 1 op 17 vrouwen die bij inclusie in de studie reeds zwanger waren ( $p = 0,008$ ).

Voor seronegatieve vrouwen die reeds zwanger zijn, kan interventie effectief zijn in de preventie van een CMV-infectie.<sup>240</sup> In een driejarige prospectieve Franse studie kregen 2583 CMV-seronegatieve patiënten counseling over preventie van een CMV-infectie. Aangeraden preventieve maatregelen waren het frequent wassen van de handen, vooral na blootstelling aan urine en speeksel van kinderen, en het vermijden van intiem contact met jonge kinderen, zoals het kussen op de mond, het samen slapen en het delen van washandjes, bestek, eten en drinken. Vijf van de 2583 vrouwen seroconverteerden bij een zwangerschapsduur tussen 12 en 36 weken (0,19%). Het infectiepercentage tussen 12 en 36 weken was 0,008% per zwangerschapsweek en was significant lager dan het infectiepercentage vóór 12 weken zwangerschap (0,035% per zwangerschapsweek;  $p = 0,005$ ). Deze resultaten tonen aan dat het duidelijk informeren van zwangeren over CMV-infectie in de zwangerschap het seroconversiepercentage na counseling doet dalen ten opzichte van het percentage vóór counseling.<sup>241</sup>

### 5.3.2. Wat moet de zwangere doen die in contact komt met varicella?

---

#### Aanbeveling

- Overweeg bij een niet-gekende of negatieve immuniteitsstatus een serumantistofbepaling. (Grade 2C)
  - Overweeg eventueel verwijzing voor toediening van immunoglobulinen binnen de 96 uur na blootstelling indien de serumtesten negatief of ongekend zijn. (Grade 2C)
- 

#### Toelichting

Aangezien windpokken of een primaire infectie met het varicella zoster-virus (VZV) een kinderziekte is, is meer dan 90% van de prenatale populatie VZV IgG-positief en bijgevolg immuun voor de infectie. Omwille van deze hoge immuniteitsfrequentie compliceert contact met het varicella zoster-virus bij zwangeren slechts 2 à 3 op 1000 zwangerschappen.<sup>242</sup>

Serologische studies in België tonen aan dat meer dan 80% van de 5-jarigen dit heeft door-gemaakt. Indien men de immuunstatus niet kent, is het minder duur om serumantistofbepaling te overwegen.<sup>243</sup>

Indien de anamnese negatief is voor doorgemaakte infectie en er geen antilichamentest is uitgevoerd in het verleden, moet een antilichamentest met *enzym-linked immunosorbent assay* of *fluorescent antibody to membrane antigen* indien mogelijk het gebruik van VZIG (varicella zoster immuunglobulinen) voorafgaan. Indien de zwangere echter te laat getest wordt of indien de resultaten niet snel genoeg beschikbaar zijn, kan het toedienen van VZIG vóór het bekomen van de testresultaten praktisch zijn.<sup>244</sup>

Er is aangetoond dat VZIG de varicella infectieratio's verlagen wanneer deze tussen 72 en 96 uur worden toegediend.<sup>245</sup> De toediening meer dan 96 uur na initiële blootstelling is niet geëvalueerd. In België daarentegen zijn er geen specifieke VZIG en worden polyvalente immunoglobulinen gegeven, maar dit heeft een hoge kostprijs en een seronegatieve zwangere vrouw die in contact is geweest met varicella, is geen indicatie volgens het advies van de Hoge Gezondheidsraad.<sup>246</sup>

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op een SOGC-richtlijn en twee aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad.

Varicella is zeer besmettelijk: tot 90% van de niet-immune personen wordt besmet na contact met het virus, waarbij de overdracht voornamelijk gebeurt via de lucht. Na een incubatieperiode van ongeveer twee weken, tijdens dewelke een eerste viremie plaatsvindt met uitzaaing in de lever én in de milt, geeft een tweede viremie aanleiding tot koorts en kenmerkende vlekjes en blaasjes op huid en slijmvliezen. In landen met een gematigd klimaat worden ongeveer 50% van de kinderen besmet vóór de leeftijd van 5 jaar en 95% vóór de leeftijd van 15 jaar.<sup>247</sup>

Mortaliteitsratio's zijn bij zwangeren die varicella oplopen, echter hoger dan bij niet-zwangere volwassenen, waarbij de mortaliteit vooral aan respiratoire complicaties te wijten is. Er wordt geschat dat 5 à 10% van alle zwangeren met een VZV-infectie pneumonitis ontwikkelt, meestal op dag 4 of later. De sterkste correlatie tussen een VZV-infectie en maternale sterfte wordt in het derde zwangerschapstrimester waargenomen.<sup>248</sup>

Een foetale VZV-infectie kan zich enerzijds als het congenitaal varicellasyndroom en anderzijds als neonatale varicella manifesteren. Een maternale VZV-infectie tijdens de eerste helft van de zwangerschap kan door transplacentaire infectie congenitale mal- of deformaties veroorzaken, waaronder chorioretinitis, cerebrocorticale atrofie, hydronefrose, huiddefecten en skeletdefecten (o.a. gedeeltelijke ledematenreductie). Infectiekansen bedragen ongeveer 0,4% vóór 13 weken en 2% tussen 13 en 20 weken zwangerschap. Congenitale varicella embryopathie na de 20e week is beschreven maar zeldzaam.<sup>249</sup>

De waarde van VZIG in het afwenden van foetale varicella ligt voornamelijk in het vermogen een maternale infectie te voorkomen. Peripartale blootstelling aan het virus kan door de ontwikkeling van een fulminante neonatale infectie voor de pasgeborene een serieuze bedreiging vormen. Neonatale infectie komt hoofdzakelijk voor wanneer symptomen van maternale infectie tussen 5 dagen vóór en 2 dagen na de partus optreden. Deze periode correspondeert immers met de ontwikkeling van maternale IgG en is daarom te kort om transplacentaire passieve immunisatie van de foetus en neonaat te bieden. Wanneer VZV-immunoglobulinen worden toegediend aan de moeder, ontwikkelt 30 tot 40% van de neonaten een infectie, maar het aantal complicaties is gereduceerd.

### **5.3.3. Welke vaccinaties zijn aanbevolen tijdens de zwangerschap?**

---

#### **Aanbeveling**

- Raad influenzavaccinatie aan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap. (Grade 1B)
  - Raad pertussisvaccinatie aan tussen 24 en 32 weken zwangerschap. (Grade 1C)
-

## Toelichting

### Influenzavaccinatie

Zwangere vrouwen behoren tot een risicopopulatie voor het ontwikkelen van complicaties als gevolg van influenza.<sup>250</sup> Bijgevolg wordt voor het griepseizoen vaccinatie<sup>251,252</sup> vanaf het tweede trimester van de zwangerschap aanbevolen.<sup>253</sup>

Bij vaccinatie met het 2009/2010H1N1-monovalent pandemisch vaccin tijdens de zwangerschap is geen hoger risico op miskraam, congenitale malformaties of neonatale sterfte vastgesteld.<sup>254</sup>

Griepvaccins voor zwangere vrouwen zijn niet gratis, maar ze worden wel gedeeltelijk terugbetaald door het ziekenfonds. De arts vermeldt in dat geval 'derdebetalingsregeling van toepassing' op het voorschrift.<sup>255</sup>

Vaccinatie tegen influenza van vrouwen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap kan een beperkte gezondheidswinst geven, maar meer gegevens zijn noodzakelijk over de winst van vaccinatie in termen van morbiditeit en mortaliteit voor moeder en kind. Vanzelfsprekend kunnen bijkomende risicofactoren bij zwangere vrouwen, zoals onderliggende respiratoire of cardiale aandoeningen, het belang van vaccinatie tegen seizoensgebonden influenza bij zwangere vrouwen vergroten. De influenzavaccins worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap; de ervaring met vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen in het eerste trimester is echter gering.<sup>256</sup>

### Pertussisvaccinatie

Kinkhoest is een zeer besmettelijke ziekte van de luchtwegen veroorzaakt door *Bordetella pertussis*. Het klinisch beeld is afhankelijk van de leeftijd en de vaccinatiestatus van de patiënt. Volwassen patiënten vertonen meestal atypische verschijnselen in vergelijking met zuigelingen en kinderen. Ze kunnen geen tot weinig symptomen vertonen, met een hoest die kan gaan van mild en atypisch tot hevig en langdurig aanhoudend (>21 dagen volgens WGO).

De Hoge Gezondheidsraad raadt aan om tijdens elke zwangerschap kinkhoestvaccinatie aan te bevelen bij voorkeur tussen week 24 en week 32, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg.

Sinds 2010 zijn er in België per jaar één tot vijf fataal verlopende kinkhoestgevallen bij jonge zuigelingen en sinds 2000 komt het aantal kinkhoestgevallen bij kinderen onder het jaar vooral voor bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. Niet of gedeeltelijk gevaccineerde zuigelingen jonger dan een jaar hebben een verhoogd risico op complicaties, zoals cerebrale schade ontstaan door hypoxie tijdens hoestbuien of door apneu. Door hoesten geïnduceerde verhoogde druk kan leiden tot subconjunctivale, alveolaire of intracerebrale bloedingen.<sup>257</sup>

Een (nog) onvolledig gevaccineerde of ongevaccineerde zuigeling kan indirect beschermd worden tegen kinkhoest door een goede vaccinatiegraad in zijn/haar onmiddellijke omgeving. Aangezien cocoonvaccinatie (bv. vaccineren van jonge of toekomstige ouders, grootouders en hun naaste familiecontacten, alsook het verzorgend personeel van pediatrische diensten, materniteiten en opvangvoorzieningen van baby's en peuters) echter moeilijk haalbaar is, is dit onvoldoende om de zuigeling te beschermen. Vaccinatie tijdens de zwangerschap induceert hoge titers antistoffen die transplacentair naar de foetus worden overgedragen en zo de zuigeling van bij de geboorte beschermen.<sup>258</sup>

## **Basis van de aanbeveling.**

### **Influenzavaccinatie**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, een systematische review, RCT- en case-controlstudies. BCFI folia farmacotherapeutica vaccinatie tegen influenza bij zwangeren en advies van de Hoge Gezondheidsraad werden geraadpleegd in verband met de Belgische context.

Verder tonen een aantal studies aan dat influenzavaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap ook voor neonaten voordelig zou zijn<sup>259</sup>, onder andere door bevordering van de neonatale humorale immuniteit voor influenza<sup>260</sup>, ter preventie van luchtweginfecties met koorts bij pasgeborenen<sup>261</sup> en ter preventie van ziekenhuisopname door influenza bij jonge kinderen<sup>262</sup>. Zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester hebben een verhoogd risico op complicaties en bijgevolg een mogelijke ziekenhuisopname. Aangezien vaccinatie vóór aanvang van het griepseizoen essentieel is en aangezien het exact voorspellen van de aanvang van het griepseizoen onmogelijk is, wordt routinematige influenzavaccinatie aan zwangere vrouwen gedurende het griepseizoen aangeraden.

Een aantal studies beschrijven de effecten van een influenzavaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap op de infectiekans van hun pasgeborenen.

In een observationele studie in het Verenigd Koninkrijk werd nagegaan of moeders die gedurende de A/H1N1-pandemie gevaccineerd werden, hun immuniteit aan hun kinderen in utero doorgaven.<sup>263</sup> De primaire uitkomst in de studie was het serologische resultaat van navelstrengbloedstalen voor immuniteit voor A/H1N1v. In totaal werden hiervoor 104 navelstrengbloedstalen geanalyseerd. Bij de pasgeborenen van de 27 niet-gevaccineerde moeders werd een humorale immuniteit van 25 tot 30% gevonden, terwijl bij 80% van de neonaten van de 77 gevaccineerde moeders humorale immuniteit aanwezig was. Het verschil in positieve immuniteit tussen baby's van gevaccineerde en niet-gevaccineerde moeders was statistisch significant ( $p < 0,001$ ). Volgens de auteurs toont deze studie aan dat maternale vaccinatie tegen monovalent A/H1N1v humorale immuniteit bij het ongeboren kind kan leveren, wat de baby in de vroege kindertijd bescherming tegen de infectie kan bieden.

In een RCT in Bangladesh door Zaman et al. (2008) werd het voordeel van vaccinatie tijdens de zwangerschap op pasgeboren kinderen jonger dan 6 maanden geëvalueerd. In deze studie werden 340 zwangere vrouwen gerandomiseerd in een groep zwangeren die een geïnactiveerd influenzavaccin ontving (interventiegroep;  $N=172$ ) en een groep zwangeren die een pneumokokkenvaccin ontving (controlegroep;  $N=168$ ). Bij de kinderen van moeders die het influenzavaccin ontvingen tijdens de zwangerschap, werden minder gevallen van door het labo bevestigde gevallen van influenza gediagnosticeerd ( $N=6$ ) dan bij kinderen van moeders in de controlegroep ( $N=16$ ). Bij de kinderen van moeders met het influenzavaccin werd een efficaciteit van 63% (95%-BI: 5-85%) en een effectiviteit van 29 (95%-BI: 7-46%) tegen alle luchtweginfecties met koorts aangetoond. Effectiviteit bij de moeder was 36% (95%-BI: 4-57%). Michiels et al. (2011) concludeerden dat influenzavaccinatie voordelig kan zijn voor zwangere vrouwen en hun pasgeborenen, maar grote studies in matige klimaatzones zijn noodzakelijk.<sup>264</sup>

In een case-controlstudie werd nagegaan of er een verband was tussen griepvaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap en ziekenhuisopname van hun kinderen omwille van influenza gedurende het eerste levensjaar.<sup>265</sup> Voor elk kind jonger dan 12 maanden dat in het ziekenhuis werd opgenomen omwille van door het labo bevestigde griepinfectie, werden één of twee controles opgenomen. Deze controles waren kinderen die negatief testten voor influenza en die qua geboortedatum en opnamedatum overeenkwamen met de cases. De moeders van 2 van

91 geïnfecteerde kinderen (2,2%) en van 31 van 156 niet-geïnfecteerde kinderen jonger dan 6 maanden (19,9%) en de moeders van 1 van 22 geïnfecteerde kinderen (4,6%) en van 2 van 36 niet-geïnfecteerde kinderen ouder dan 6 maanden (5,6%), kregen een griepvaccin toegediend tijdens de zwangerschap. De effectiviteit van een griepvaccin tijdens de zwangerschap ter preventie van ziekenhuisopname bij hun kinderen was, rekening houdend met mogelijke confounders, 91,5% (95% BI: 61,7% - 98,1%;  $p = 0,001$ ) voor kinderen jonger dan 6 maanden. De auteurs concludeerden dat een griepvaccin dat gedurende de zwangerschap wordt toegediend 91,5% effectief is in de preventie van ziekenhuisopname voor influenza van hun kinderen gedurende de eerste 6 maanden na geboorte.

In een andere case-controlstudie werd nagegaan of maternale influenzavaccinatie tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een gereduceerd risico op hospitalisatie met behulp van door het labo bevestigde influenza bij kinderen jonger dan 6 maanden.<sup>266</sup> Actieve influenzabewaking werd uitgevoerd bij kinderen die omwille van koorts en/of ademhalingsproblemen in het ziekenhuis werden opgenomen. Bij 151 van 1510 gehospitaliseerde kinderen jonger dan 6 maanden werd door het labo bevestigde influenza gediagnosticeerd (10%) en 294 moeders (19%) kregen een griepvaccin toegediend tijdens de zwangerschap. 18 moeders van influenzapositieve kinderen (12%) en 276 moeders van influenzanegatieve kinderen (20%) waren gevaccineerd (OR 0,53; 95%-BI: 0,32-0,88 en adjusted OR 0,52; 95%-BI: 0,30-0,91). Kinderen van gevaccineerde moeders hadden 45 tot 48% minder kans op een ziekenhuisopname door influenza in vergelijking met kinderen van niet-gevaccineerde moeders. De auteurs besluiten dat hun studie de huidige aanbeveling voor griepvaccinatie van zwangere vrouwen ondersteunt.

### **Pertussisvaccinatie**

Deze aanbeveling is voornamelijk gebaseerd op een Vlaamse infectiebestrijdingsrichtlijn. Een advies van de Hoge Gezondheidsraad en een Folia Farmacotherapeutica over kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap werden geraadpleegd in verband met de Belgische context.

Serologische studies wijzen op een duidelijke vermindering en zelfs het verdwijnen van de antilichamen 5 tot 10 jaar na de laatste kinkhoestvaccinatie. Ook na het doormaken van een natuurlijke kinkhoestinfectie blijkt de immuniteit niet levenslang te zijn. Aangezien zuigelingen hierdoor niet of nauwelijks beschermd worden door maternale antistoffen, wordt een herhalingsinenting tussen 24 en 32 weken zwangerschap aanbevolen. Cocoonvaccinatie voor partner en andere adolescenten en volwassenen die met de zuigeling in contact komen, blijft aanbevolen en wordt best uitgevoerd een paar weken voor de bevalling.<sup>267</sup> Vanaf 1 juli 2014 stelt de Vlaamse Overheid combinatievaccins tegen tetanus, difterie en kinkhoest gratis ter beschikking van de vaccinatoren in Vlaanderen om zwangere vrouwen te vaccineren en om een herhalingsinenting toe te dienen aan volwassenen.<sup>268</sup>

## **5.4. Welke andere praktische adviezen zijn zinvol?**

### **5.4.1. Wat zijn de risico's tijdens het reizen met het vliegtuig/de auto?**

---

#### **Aanbeveling**

- Adviseer zwangere vrouwen dat langeafstandsvluchten gepaard gaan met een verhoogd risico op veneuze trombose. (Grade 1C)

- Informeer de zwangere vrouw dat het dragen van goed passende compressiekousen voldoende effectief is om het risico te verminderen. (Grade 1C)
  - Informeer zwangere vrouwen over het correct dragen van gordels (i.e. een driepuntsgordel boven en onder de buik, niet overheen). (Grade 1C)
- 

### Toelichting

Commerciële vluchten zijn normaal gezien veilig voor de zwangere vrouw en haar foetus. De meeste luchtvaartmaatschappijen leggen wel beperkingen op wat het toelaten van zwangere vrouwen betreft. In het algemeen wordt het tot een zwangerschapsduur van 36 weken (voor een niet-meerlingzwangerschap) toegestaan dat een zwangere vrouw meevliegt. De vrouw moet een attest van een vroedvrouw of een dokter bij zich hebben waarin haar toestand van goede gezondheid en normaal verlopende zwangerschap bevestigd wordt. Ook de vermoedelijke bevallingsdatum moet worden vermeld. Medische toestemming is bij sommige maatschappijen vereist indien de bevalling verwacht wordt in minder dan 4 weken tijd na vertrekdatum of indien er complicaties te verwachten zijn tijdens de bevalling. Aangezien de beperkingen kunnen verschillen van maatschappij tot maatschappij is het best op voorhand met de maatschappij in kwestie rechtstreeks contact op te nemen wanneer de vrouw een reis per vliegtuig plant.

Algemene preventieve maatregelen die gelden voor alle vliegtuigreizigers worden ook best meegedeeld aan zwangeren: isometrische kuitspieroefeningen, rondlopen in de vliegtuigcabine indien mogelijk en vermijden van dehydratatie door veel water te drinken en de inname van alcohol en cafeïne tot een minimum te beperken.<sup>269</sup>

Het dragen van een autogordel draagt in belangrijke mate bij aan de bescherming van zowel de moeder als het geboren kind.

### Basis voor aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op NICE-richtlijn, die zich baseert op studies<sup>270</sup> en een Cochrane systematische review.

Het risico op veneuze trombo-embolie is voornamelijk toe te schrijven aan de immobiliteit tijdens de vliegreis. In een studie werden 231 passagiers gerandomiseerd in twee groepen, hetzij in een groep die aan beide benen elastische steunkousen (onder de knie) droeg, hetzij in een groep die geen steunkousen droeg. Een gedaald risico op diepe veneuze trombose werd vastgesteld in de interventiegroep (OR 0,07; 95%-BI 0-0,46).<sup>271</sup>

Er is geen evidentie over de effectiviteit van steunkousen specifiek voor zwangere vrouwen. Verder onderzoek is nodig om het risico van vliegtuigreizen te kwantificeren en om de effectiviteit van interventies ter preventie van veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap op punt te stellen.

In een oudere studie werd bij 208 zwangere vrouwen die betrokken waren in zware auto-ongevallen, nagegaan hoeveel van hen een autogordel droegen en hoeveel niet en wat de gevolgen waren. Maternele sterfte was 3,6% onder hen die een autogordel droegen versus 7,8% onder hen die geen gordel droegen. Het totaal aan maternele verwondingen, waaronder ook overlijden gerekend, was 10,7% onder de vrouwen die een gordel droegen versus 21,1% onder hen die er geen droegen. Foetale mortaliteit was 16,7% onder hen die een autogordel droegen versus 14,4% onder vrouwen die geen autogordel droegen.<sup>272</sup>

Een studie over de gevolgen voor de zwangerschap bij zwangere chauffeurs gaf aan dat vrouwen die geen autogordel droegen, 1,9 keer meer kans hadden op het krijgen van een baby met een laag geboortegewicht (95%-BI 1,2-2,9) en 2,3 keer meer kans hadden op bevalling binnen de 48 uur na een ongeval met een gemotoriseerd voertuig (95%-BI 1,1-4,9) vergeleken met vrouwen die wel een gordel droegen (gecorrigeerd voor leeftijd en zwangerschapsduur).<sup>273</sup> Foetale sterfte was 0,5% (7/1349) bij vrouwen die geen gordel droegen en 0,2% (2/1243) bij vrouwen die wel een gordel droegen.

#### 5.4.2. Welk advies bij (risicovolle) sporten?

---

##### Aanbeveling

Geef zwangere vrouwen het advies dat het starten van of het voortzetten van matige fysieke activiteit tijdens de zwangerschap niet geassocieerd is met negatieve gevolgen, maar dat risicovolle activiteiten tijdens de zwangerschap mogelijke gevaren met zich meebrengen. (Grade 1B)

---

##### Toelichting

Bepaalde activiteiten die mogelijke gevaren inhouden, zijn bijvoorbeeld: contactsporten, hoge-impactsporten en intensieve racketsporten (die het risico van abdominaal trauma, valpartijen of overbelasting van gewrichten kunnen inhouden), skiën op hoge hoogte en diepzeeduiken. Dit laatste kan resulteren in foetale decompressieziekte en problemen tijdens de geboorte.<sup>274</sup>

Lichte aerobe inspanningen op regelmatige basis tijdens de zwangerschap, 2 à 3 keer per week, zijn toegelaten en verbeteren het zelfbeeld van de vrouw door toename van spiersterkte, energieniveau en lichaamsbouw.

##### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die gebaseerd is op twee systematische reviews.<sup>275</sup>

Eén systematische review ging de effecten na van het adviseren van gezonde zwangere vrouwen om op regelmatige basis (minstens 2 tot 3 keer per week) aerobe training te doen op fysieke conditie, moeilijkheid van het verloop van de bevalling en op het verloop en de uiteindelijke afloop van de zwangerschap. Tien trials waarin 688 vrouwen gerandomiseerd waren, werden geïnccludeerd. Alle hadden methodologische tekortkomingen. 5 van de 10 studies rapporteerden een significant verbeterde lichamelijke conditie in de interventiegroep. De metingen gebruikt om de conditie na te gaan, varieerden echter sterk van studie tot studie. Om deze reden konden ze niet aan een meta-analyse onderworpen worden. Een tegenstrijdig resultaat zonder verschil in gemiddelde zwangerschapsduur (3 RCT's, N=416; WMD 0,02, 95%-BI -0,4 tot 0,4) en een toegenomen risico op vroeggeboorte werd gevonden in de interventiegroep (3 RCT's, N=421; RR 2,29, 95%-BI 1,02-5,13). Er werden verder geen andere negatieve neveneffecten gerapporteerd. Eén studie (N=15) vond een verbetering bij de interventiegroep in verschillende aspecten van het zelfbeeld van de vrouw. Zo rapporteerden de vrouwen een verbeterde spiersterkte, energieniveau en lichaamsbouw.<sup>276</sup>

### 5.4.3. Wat zijn de risico's van saunagebruik?

---

#### Aanbeveling

Ontraad saunabezoek tijdens de zwangerschap. (Grade 2C)

---

#### Toelichting

Het is niet duidelijk of het gebruik van sauna tijdens de zwangerschap schadelijk is voor een ongeboren kind. Er zijn aanwijzingen dat, vooral in het begin van de zwangerschap, een lichaamstemperatuur boven 39°C aanleiding kan geven tot defecten aan het centrale zenuwstelsel. Bovendien kan er door vasodilatatie een bloeddrukdaling optreden. Omwille van deze mogelijke schadelijke effecten wordt saunabezoek tijdens de zwangerschap afgeraden.

#### Basis van de aanbeveling

Uit een prospectieve cohortstudie van 23 491 zwangeren blijkt dat blootstelling aan warmte – in de vorm van een bubbelbad, jacuzzi, sauna of koorts – in het eerste trimester aanleiding geeft tot een verhoogd risico op neuraalbuisdefecten.<sup>277</sup>

Uit een case-controlstudie blijkt dat er geen verhoogd risico is op congenitale cardiovasculaire malformaties bij moeders die het gebruik van sauna rapporteerden tijdens de vroege zwangerschap (OR 0,88; 95%-BI 0,65-1,18).<sup>278</sup>

### 5.4.4. Wat zijn de risico's tijdens seks?

---

#### Aanbeveling

Informeel zwangere vrouwen dat er geen risico's gekend zijn, geassocieerd met seksueel contact tijdens de zwangerschap. (Grade 1C)

---

#### Toelichting

Onderzoek stelde een omgekeerde associatie vast tussen frequentie van seksueel contact en risico op vroeggeboorte. Verder werd geen associatie tussen de frequentie van seksueel contact en perinatale mortaliteit gevonden.

#### Basis van de aanbeveling

Deze is gebaseerd op twee observationele studies.<sup>279</sup>



## 6. ACTIEVE OPVOLGING VAN DE ZWANGERSCHAP

### 6.1. Hoe gebeurt een prenatale screening?

#### 6.1.1. Welke aandoeningen opsporen?

---

##### Aanbeveling

- Geef de zwangere vrouw (en haar partner) informatie over de mogelijkheid om structurele afwijkingen bij de foetus op te sporen. (GPP)
  - Bespreek de mogelijkheid voor prenatale screening op trisomie 13, 18 en 21 (downsyndroom) op het einde van het eerste trimester. (GPP)
- 

##### Toelichting

Prenatale screening op foetale afwijkingen biedt de betrokkenen (zwangere vrouwen en koppels) informatie om een keuze te kunnen maken tussen het uitdragen of afbreken van een zwangerschap. In het eerste geval geeft het de betrokkenen de gelegenheid zich voor te bereiden op de geboorte van een ziek kind of een kind met beperkingen. In het tweede geval kan worden voorkomen dat een ziek kind of een kind met beperkingen geboren wordt.<sup>280</sup>

Ouders die kiezen voor downscreening krijgen ook te horen of hun kind een verhoogde kans heeft op trisomie 13 (*patauysyndroom*) of trisomie 18 (*edwardssyndroom*). Iedere vrouw die deelneemt aan screening op downsyndroom, krijgt de uitslag voor trisomie 13 en 18 te horen, tenzij ze zelf aangeeft dat niet te willen weten.

De vooruitgang in de technologie maakt het mogelijk om structurele afwijkingen bij de foetus op te sporen. De structurele afwijkingen kunnen majeur zijn, zoals anencefalie, hartafwijkingen, open rug, defecten in de buikwand en afwijkingen aan de nieren. Ze kunnen ook mineur zijn en onduidelijk van betekenis (soft markers).

Het opsporen van afwijkingen voor de geboorte maakt het mogelijk voor de zwangere en haar partner om zich goed voor te bereiden op de bevalling en een aangepaste plek te zoeken om optimaal te kunnen bevallen, rekening houdend met de problematiek van de pasgeborene.

Het koppel kan zich eveneens uitspreken over het verder zetten van de zwangerschap of deze te onderbreken, of kan zich voorbereiden op eventuele palliatieve zorg van het kind na de geboorte bij niet-levensvatbare aandoeningen. Sommige aandoeningen kunnen reeds intra-uterien behandeld worden.

Het koppel moet vroeg in de zwangerschap geïnformeerd worden over de mogelijkheid om te screenen op het downsyndroom. Ze moet voldoende neutrale en wetenschappelijke informatie krijgen over het ziektebeeld. Op deze manier kan ze zelfstandig, goed geïnformeerd en tijdige beslissingen nemen.

Hiervoor heeft de patiënte specifieke informatie nodig over:

- wat gebeurt er juist bij screening? Wat doen we eerst en wat volgt er indien er een negatieve screening is en wat indien er een positieve screening is?
- welke beslissingen moeten worden genomen bij elke stap in de procedure?
- wat betekent de uitslag van de screening juist? Wat bedoelen we met risico op...?
- uitleg over de procedure van een vlokcentest en amniocentesis;
- uitleg over het downsyndroom en andere trisomiesyndromen.

Bij positief screeningsresultaat moet ervoor gezorgd worden dat de patiënte zo snel mogelijk kan worden doorverwezen. De patiënte/het koppel heeft ten allen tijde de keuzemogelijkheid om geen screening te wensen.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die gebaseerd is op RCT's, kwalitatief onderzoek en observationele studies<sup>281</sup> en aangevuld met advies van de Hoge Gezondheidsraad.

Uit studies blijkt heel overtuigend dat zwangeren nog over onvoldoende informatie beschikken om goed tot een informed consent te komen en dat ze het begrip risicoberekening erg moeilijk vinden. Eveneens blijkt uit deze studies dat het geven van voldoende informatie de angsten rond de zwangerschap niet doen toenemen.

Een goede cohortstudie toonde aan dat vrouwen die deelnamen aan een screeningsprogramma, niet goed geïnformeerd waren over de testen en het vervolg van de testen indien de screening een verhoogd risico aangaf. Resultaten van een cross-sectioneel onderzoek toonden aan dat vrouwen die een screeningtest lieten doen, minder gehecht waren aan hun toekomstige baby, te wijten aan de onzekerheid die de testresultaten met zich meebrengen. Evidentie uit de literatuur (reviews) toonde aan dat vrouwen uit Zuid-Aziatische regio's minder in de screening instapten. Blanke vrouwen en vrouwen uit een hoger sociaal milieu daarentegen gingen wel meer in op screening, waren ook beter geïnformeerd en kenden ook beter de procedures die op een positieve screening volgen.<sup>282</sup>

Downsyndroom, ook trisomie 21 genoemd, is een congenitale aandoening die veroorzaakt wordt doordat bij de aangedane baby een extra chromosoom 21 aanwezig is in het genetisch materiaal. Zonder prenatale screening zou ongeveer 1 op 700 baby's het downsyndroom hebben. Downsyndroom veroorzaakt mentale achterstand met leerstoornissen. De kinderen kunnen leren lopen, spreken, lezen en schrijven, maar deze vaardigheden leren ze pas veel later dan andere kinderen. De aandoening gaat gepaard met meer hart- en maag-darmafwijkingen. Daarnaast hebben deze kinderen ook vaker schildklierproblemen, leukemie in de kindertijd, problemen met gehoor en zicht en vaker problemen met de luchtwegen. Ongeveer de helft van de kinderen met downsyndroom heeft een hartafwijking en moet hiervoor geopereerd worden. Daar herstellen ze meestal goed van. Mensen met downsyndroom hebben een lagere levensverwachting. Ze worden doorgaans 50 à 60 jaar.

## **6.1.2. Welke onderzoeken zijn nodig voor prenatale screening?**

---

### **Aanbeveling**

- Verwijs de zwangere voor een echografie tussen 11 en 14 weken voor nekplooiemeting. Bepaal op dat moment vrij bèta hCG en PAPP-A in het serum. (Grade 1B)
  - Informeer de zwangere over de niet-invasieve prenatale test (NIPT). (Grade 2C)
- 

### **Toelichting**

De screening voor trisomie, waaronder downsyndroom, kan in het eerste trimester worden uitgevoerd. De screeningstesten die momenteel in België worden gebruikt, zijn de combinatie-test (CT), een combinatie-test van echo en serumbepaling, beide uitgevoerd in het eerste trimester, en de niet-invasieve prenatale test (NIPT).

Voor de combinatietest bepaalt men tussen 11 en 14 weken in het bloed vrij bèta hCG en PAPP-A. Tegelijk wordt een nekplooi meting op echo gedaan. Deze gegevens worden in een formule gebracht die de kans berekent op de aanwezigheid van het downsyndroom. Een afkapwaarde van minder dan 1 op 250 geeft een verhoogd risico aan, waardoor invasief onderzoek wordt aangeraden.

Een zwangerschapsecho is een onderzoek dat goed ingeburgerd is in de prenatale zorg in België. Echografie kan niet met 100% zekerheid voorspellen dat de baby normaal is omdat niet alle afwijkingen gezien (kunnen) worden. Ook kan de echo geen verbetering van de outcome van de zwangerschap garanderen, maar het geeft zeker de mogelijkheid om aangepaste, en zo nodig intra-uteriene, behandeling te geven of een bevalling in een aangepaste omgeving aan te bieden.

Tijdens de eerste trimester echografie kijkt men naar de nekplooï (tussen 11 en 14 weken), aanwezigheid van anencefalie en open buikwand. Overgewicht, ligging van de foetus en het soort van aandoening kunnen de detectiegraad beïnvloeden.

Het gezondheidseconomisch perspectief van de NIPT is nog niet duidelijk, ook niet voor de Belgische context, en hierdoor wordt de NIPT niet standaard aangeraden. Kosten vallen momenteel volledig of gedeeltelijk buiten de ziekteverzekering. De doelgroep is momenteel nog niet duidelijk omschreven, omdat de meeste studies gebeurd zijn bij hoogrisicozwangeren. Bij een afwijkende NIPT is nog steeds verdere invasieve diagnostiek noodzakelijk door middel van een vlokcentest. In vergelijking met de combinatietest is er in 1,9 tot 2,4% van de afgenomen testen geen resultaat te bekomen omwille van technische redenen, wat bij de combinatietest bijna nooit het geval is.

Een recent advies van de Hoge Gezondheidsraad beveelt de introductie van NIPT aan omdat deze een belangrijke verbetering is voor de prenatale screening voor trisomie 21.<sup>263</sup> NIPT kan worden aangeboden aan (bijna) alle zwangere vrouwen en beperking van NIPT tot hoogrisicozwangerschappen is niet aangewezen. Er wordt voorkeur gegeven aan de invoering van NIPT als primaire test in de prenatale screening. NIPT vervangt in geen geval een echografie.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op RCT's, kosten-effectiviteitsstudies en andere studies<sup>264</sup>. Een advies van de Hoge Gezondheidsraad<sup>265</sup> en een rapport van KCE<sup>266</sup> werden geraadpleegd voor de Belgische context.

De diagnostische waarde van de echo in het eerste trimester van de zwangerschap bij het opsporen van structurele afwijkingen is erg specifiek (hoge positieve likelihood ratio (LR)), maar de gevoeligheid van dit onderzoek is slechts matig. De incidentie voor een afwijkende foetus was 1,4% en gevoeligheid was 59,0% (37/63 (95%-BI 46,5%-72,4%)) en de specificiteit was 99,9%. Positieve en negatieve likelihood ratio's waren 624,5 and 0,41.<sup>267</sup>

Een retrospectieve analyse van gegevens toont aan dat een nekplooï van meer dan 3 mm in het eerste trimester de grote meerderheid van de zwangerschappen met downsyndroom identificeert.<sup>268</sup> Vergeleken met de eerste-trimester-combinatietest (nekplooï en serumtest Papp-A + beta hCG) is de kans op een vals-positief resultaat met een kleine fractie verhoogd (0,4%). Indien de cut-off gelegd werd op  $\geq 4$  mm, was dit nog kleiner (0,09%).

Evidentie toont aan dat de combinatietest in het eerste trimester diagnostisch voldoende scoort in detectiegraad voor downsyndroom en andere chromosomale afwijkingen. De

detectiegraad van de screeningstest moet voldoende hoog zijn met een zo laag mogelijk vals-positief resultaat. Er is in 1,9 tot 2,4% van de afgenomen testen geen resultaat te bekomen omwille van technische redenen, wat bij de combinatietest bijna nooit het geval is. Resultaten uit een cohortstudie van goede kwaliteit met een groot aantal deelnemers toont dat de combinatietest een sensitiviteit van 92,6% heeft en een specificiteit van 94,8%. De detectiegraad van de test ligt lager voor trisomie 18 en 13 en andere chromosomale afwijkingen. Andere studies bevestigen deze bevindingen.<sup>289</sup>

Bij de NIPT wordt in matернаal bloed getest op op het celvrij DNA (10 à 20% van dit celvrij DNA is van foetale oorsprong + celvrij DNA heeft een kort halfleven waardoor dit reeds enkele uren na de partus verdwenen is; de bepaling hiervan tijdens de zwangerschap kan dus niet van de vorige zwangerschap zijn). Het celvrij DNA is vanaf tien weken quasi altijd aanwezig. Technieken werden recent ontwikkeld om grote delen van dit celvrij DNA af te lezen.

In dat opzicht heeft de NIPT een sensitiviteit en specificiteit die de 100% benaderen voor trisomie 21 bij zowel hoogrisicozwangeren als zwangeren uit niet-geselecteerde groepen. Voor trisomie 18 en 13 zijn de resultaten minder goed. Deze technieken leiden dus tot betere prestaties dan de conventionele technieken om trisomie 21 op te sporen.

In België is de huidige prenatale screening voor trisomie 21 via echografie in week 12 in combinatie met biochemie zeer toegankelijk. In vergelijking met het buitenland wordt de screening in België gekenmerkt door een relatief hoge deelname van bijna 80% en een relatief lage sensitiviteit van ongeveer 72,5%.<sup>290</sup>

In het algemeen wordt een gevoelige test zoals NIPT beter gebruikt als de eerste test in een screeningproces, daarom zou de primaire NIPT-screeningsoptie een zeer logische aanpak zijn. Vanwege de hoge kostprijs werd NIPT echter eerst gepositioneerd als een triagetest (contingent test, tweedelijntest) na de huidige screening en vóór de invasieve diagnostische test. Verschillende volumes van triagetesting werden gemodelleerd met behulp van verschillende risicodrempels verkregen met de huidige screening. NIPT als triagetest is ook de focus van de meeste gepubliceerde economische modellen van NIPT.<sup>291</sup>

Deze studie van het KCE beveelt aan dat NIPT wordt terugbetaald en zo mogelijk in de eerste lijn wordt gebruikt, eerder dan in de tweede lijn.

De kostprijs voor de detectie van een geval van trisomie 21 met de huidige screening is 86 944 euro op basis van de facturatiegegevens van 2011. De kostprijs voor de detectie omvat de Riziv-kosten voor screening (biochemie) en invasieve diagnostische testen (inclusief die voor andere indicaties), staalanalyses, proceduregerelateerde ziekenhuisopnames en medische kosten voor afbreking van de zwangerschap.

Op basis van de Riziv-facturatiegegevens van 2011 bedroeg de totale deelname van trisomie 21-screening 78,9% met een kostprijs voor het Riziv van meer dan 7 miljoen euro voor de biochemie en de risicoberekening (zonder de kosten van de echografie).<sup>292</sup>

Gezien het gebrek aan systematische informatie betreffende waarneembare parameters ter beoordeling van de combinatietest in ons land, is het niet mogelijk om een vergelijking te maken met de introductie van NIPT. Er is op dit gebied zeker zeer veel variabiliteit, gezien het gebrek aan standaardisering en kwaliteitscontrole met betrekking tot de uitkomst van de echografie. Bij de combinatietest kan het afkappunt dat aanleiding geeft tot een invasieve procedure, variëren van 1 op 250 tot 1 op 300. Daarentegen zou, naar schatting, de testperformantie in België veel lager liggen: sensitiviteit van 0,70 tot 0,85 en specificiteit van 0,95.<sup>293</sup>

Het advies van de Hoge Gezondheidsraad gebeurde op basis van geschatte sensitiviteits- en specificiteitsparameters.

### 6.1.3. Hoe de resultaten uitleggen aan de zwangere?

---

#### Aanbeveling

- Bespreek dat het resultaat van de prenatale screening in het eerste trimester een kansberekening betreft en het risico op de aanwezigheid van trisomie waaronder het downsyndroom uitdrukt. (GPP)
  - Bespreek dat bij een combinatietest de screening positief is bij een kans gelijk of groter dan 1 op 250. (GPP)
  - Toets of het resultaat begrepen wordt. (GPP)
  - Verwijs bij positieve screening zo snel mogelijk door naar de tweede lijn. (GPP)
- 

#### Toelichting

Wanneer de screeningstesten zijn uitgevoerd, wordt een probabiliteit op down berekend, rekening houdend met de leeftijd van de moeder en de zwangerschapsduur. Deze kans wordt uitgedrukt onder de vorm van 1 op x. Deze x wordt door consensus bepaald (bv. nationale afspraken). Positieve screening wil zeggen dat de kans op een baby met downsyndroom groter of gelijk is aan 1 op 250. Op 250 zwangeren met deze kans is er één zwangere die een baby draagt met het downsyndroom, maar zijn er nog steeds 249 zwangeren waarbij het kind deze aandoening niet heeft. Of de zwangere met positieve screening ook die zwangere is met een baby met downsyndroom kan enkel worden aangetoond met invasieve diagnostiek. Een voorbeeld kan het begrip risico schetsen op de volgende manier: een zwangere vrouw van 25 jaar heeft volgens haar leeftijd een voorkans op een kind met downsyndroom van <1 op 1000. Ze doet een screeningstest en haar resultaat is <1 op 10 000. De kans is niet onbestaand, maar is zeer klein en bij consensus is het niet verantwoord om een bijkomende invasieve test uit te voeren. Is haar resultaat 1 op 250 (of groter), dan worden bijkomende invasieve testen voorgesteld.

In een ander voorbeeld schetsen we het belang van de leeftijd in relatie tot het risico. Bij een zwangere vrouw van 40 jaar is de kansberekening volgens leeftijd 1,5 op 100. Na een screeningstest heeft zij een resultaat van <1 op 250. Ze heeft een resultaat dat gunstiger is dan het te verwachten risico volgens leeftijd en bijgevolg kan men voortgaan op het gunstiger resultaat waardoor men kan afzien van invasieve testen. Een zwangere vrouw van boven de 36 jaar kan ook opteren om een invasieve test te doen in plaats van de combinatietest. De kans op een miskraam door invasieve diagnostiek is 1 op 100.

Er moet voldoende aandacht gaan naar de kennis en het begrip over de test die gebruikt wordt bij de screening. Uit studies blijkt dat, ondanks folders en veel uitleg voorafgaand aan de screening, het resultaat vaak niet goed verstaan wordt. Keuzehulpmiddelen kunnen hierbij helpen. Voldoende informatie blijkt de angsten niet te verhogen. Er is wel een verhoging van angsten indien de patiënte geconfronteerd wordt met een positieve screening.<sup>294</sup>

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die voor de psychosociale aspecten van downscreening voortgaat op een systematische reviews en observationele studies.<sup>295</sup>

#### 6.1.4. Welke diagnostische invasieve testen bij positieve screening en wat zijn de risico's?

---

##### Aanbeveling

- Verwijs zwangeren met een positieve screening zo snel mogelijk door voor invasieve diagnostiek. (Grade 2C)
  - Leg uit dat deze procedures gepaard gaan met een extra risico op een miskraam. (Grade 1C)
- 

##### Toelichting

Wanneer een screening positief is, wordt aan de vrouw een diagnostische test aangeboden onder de vorm van een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie. Deze testen zijn de gouden standaard om via karyotypering chromosomale afwijkingen op te sporen. Beide procedures gaan gepaard met een extra risico op miskraam van 1 op 100.<sup>296</sup> Miskraamrisico na amniocentese en vlokcentest is geschat op respectievelijk 0,9% en 1,6%. Spontaan miskraam van een euploïde foetus is geschat op 1% tussen 10 en 14 weken en bijkomend 1% tussen 15 weken en bevalling. In België is het gebruik van invasieve testen de afgelopen jaren gedaald van 10% naar 6% van alle zwangerschappen, parallel met een stijging van de deelname van eerstetrimester-screening voor trisomie. 60% van de invasieve tests gebruikt om trisomie 21 in België te diagnosticeren, zijn vruchtwaterpuncties (de afname en analyse van amniocyten in week 16-20), terwijl 40% chorionvillusbiopsieën zijn (CVS, in week 11 tot 14).<sup>297</sup>

De totale Riziv-kost voor een invasieve procedure en analyse voor het downsyndroom bedraagt 934 euro op basis van de facturatiegegevens van 2011 (inclusief de invasieve procedure, de celkweek, de cytogenetische analyse, het forfaitair bedrag voor het dagziekenhuisverblijf en bijkomende cytogenetische analyses op beide ouders) ervan uitgaande dat deze in 10% van de gevallen wordt uitgevoerd.

Er werd vastgesteld dat van de vrouwen die in 2011 een invasieve testprocedure ondergingen, 11,5% een code had voor geassisteerde voortplanting, gefactureerd in de voorafgaande periode van 12 maanden. Dit is meer dan de verwachte 5% van alle zwangerschappen. De gemiddelde leeftijd van vrouwen die een invasieve test ondergingen, was 34 jaar, zowel bij vrouwen met als zonder geassisteerde voortplanting.<sup>298</sup>

##### Vlokcentest of chorionbiopsie

Bij een vlokcentest worden vlokken afkomstig van de foetus onderzocht (vandaar de naam vlokcentest). Door een zuigslangetje in te brengen door de baarmoedermond of via een punctie door de buikwand en de chorion vliezen kan men vlokken opzuigen (vandaar de naam chorion biopsie). De vlokken zijn uitlopers van de moederkoek die zich rondom de foetus bevindt. De prik van de vlokcentest brengt weinig hinder of pijn mee voor de moeder. Met een vlokcentest kan chromosomen-, biochemisch- en (DNA)-onderzoek verricht worden.

##### Vruchtwaterpunctie

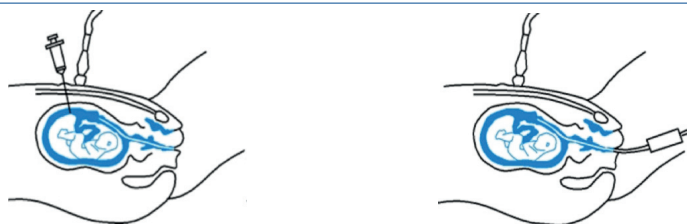
Bij een vruchtwaterpunctie wordt een beetje (ongeveer 20 ml) vruchtwater van de foetus opgezogen na een prik door de buikwand en de vruchtvliezen. Deze prik brengt weinig hinder of pijn mee voor moeder en foetus (te vergelijken met een prik voor een bloedafname of inspuiting van geneesmiddelen). Een vruchtwaterpunctie wordt gedaan om zowel vruchtwater als foetale cellen die in het vruchtwater zweven te verkrijgen. Deze vruchtwatercellen zijn cellen van het

kind, afkomstig van de huid en de slijmvliezen. Zowel de vruchtwatercellen als het vruchtwater kan men gebruiken voor prenataal onderzoek. Dit onderzoek kan bestaan uit onderzoek van de chromosomen, de stofwisseling, DNA en bepaling van het AFP. Soms wordt aanvullend aan het gewone chromosomenonderzoek een speciaal snel screenend chromosomenonderzoek gedaan om enkele frequente chromosoomaandoeningen zoals downsyndroom uit te sluiten. In vele gevallen wordt tegenwoordig ook DNA-onderzoek naar mucoviscidose gedaan. Additioneel kan onderzoek verricht worden naar specifieke ziektebeelden waarop een verhoogd risico bestaat.

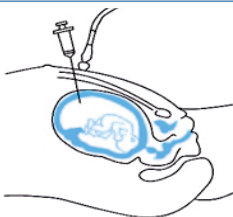
### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn en een KCE rapport.

**Vlokkentest:** met een naald wordt door de buik geprikt tot in de placenta (moederkoek) en een aantal vlokken worden opgezogen. Deze vlokken worden in het laboratorium onderzocht.<sup>299</sup>



**Vruchtwaterpunctie:** met een naald wordt door de buik geprikt tot in het vruchtwater en ongeveer 10-20 ml vruchtwater (een half glas) wordt opgezogen. Zowel de vruchtwatercellen die in het vruchtwater drijven als het vruchtwater zelf worden in het laboratorium onderzocht. Het opgezogen vruchtwater wordt na de vruchtwaterpunctie in een buis overgebracht om nadien in het laboratorium onderzocht te worden.<sup>300</sup>



## 6.2. Hoe screenen naar zwangerschapsdiabetes en wat te doen bij een positief resultaat?

### Aanbeveling

- Screen iedere zwangere (zonder vooraf bekende diabetes mellitus) door een glucosechallenge-test met 50 g glucose op 24 weken bij elke zwangere die een normale glucosewaarde had bij aanvang van de zwangerschap. De test is afwijkend bij een glucosewaarde van 140 mg/dl of meer. (GPP)
- Spoor geen glucose in de urine op tijdens de zwangerschap. (Grade 1B)
- Confirmeer na een afwijkende challengetest de diagnose van zwangerschapsdiabetes met behulp van een diagnostische test: 3 uur 100 g of 2 uur 75 g OGTT. (GPP)

- Overweeg om deze test te vervroegen bij zwangeren die tijdens een vorige zwangerschap diabetes hebben gehad of die bij de eerste bloedname een gestoorde nuchtere glycemie ( $\geq 100$  mg/dl maar  $<126$  mg/dl) hebben. (GPP)
- Verwijs naar de endocrinoloog bij afwijkende OGTT. (GPP)

### Toelichting

Zwangerschapsdiabetes wordt door de WHO gedefinieerd als koolhydraatintolerantie die resulteert in hyperglycemie van verschillende ernst en die voor het eerst ontstaat tijdens de zwangerschap.<sup>301</sup>

Afhankelijk van de bestudeerde populaties en de gebruikte diagnostische criteria wordt de prevalentie van zwangerschapsdiabetes tussen de 3 en 14% van alle zwangerschappen geschat. Hyperglycemie tijdens de zwangerschap veroorzaakt een te grote overdracht van glucose naar de foetus met een foetaal hyperinsulinisme als gevolg. Andere risico's verbonden aan zwangerschapsdiabetes op korte termijn zijn zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en polyhydramnios. De kortetermijnriscico's voor de baby zijn neonatale hypoglycemie, hyperbilirubinemie, hypocalcemie, het respiratoir distress-syndroom en polycythemie.<sup>302</sup>

In de Westerse wereld neemt de leeftijd waarop vrouwen een zwangerschap aanvatten, toe. Dit heeft tot gevolg dat er zich een bijkomend screeningsprobleem opdringt, namelijk het vroegtijdig detecteren van afwijkende nuchtere glycemie vóór de zwangerschap of zeer vroegtijdig in de zwangerschap. Een vroegtijdige detectie van diabetes bij deze vrouwen is immers essentieel gezien zij al vroeg in de zwangerschap een ernstigere hyperglycemie vertonen en daarom (net zoals patiënten met diabetes type 1) een hoger risico hebben op congenitale afwijkingen en diabetische complicaties waarvoor snelle behandeling en strikte opvolging tijdens en na de zwangerschap aangewezen zijn.

Zwangerschapsdiabetesscreening wordt bij voorkeur uitgevoerd tussen zwangerschapsweek 24 en 28 via een veneuze bloedafname één uur na belasting met 50 g glucose (= challengetest). Deze test kan op elk ogenblik van de dag gebeuren. De vrouw hoeft niet nuchter te zijn.

Een urineonderzoek (dipstick) heeft een lage sensitiviteit (tussen 7 en 46%) en is een slechte screeningstest voor zwangerschapsdiabetes. Glucosurie komt niet vaker voor bij zwangerschapsdiabetes vergeleken met zwangeren met een normale glucose tolerantie.<sup>303</sup>

Is het resultaat van de challengetest groter of gelijk aan 140 mg/dl (7,75 mmol/l) dan volgt een diagnostische test. Hierbij wordt een glucosebelasting uitgevoerd van 100 g (75 g) na acht tot tien uur nachtelijk vasten. Bij deze klassieke OGTT is de test positief als twee of meer afkappunten overschreden worden.

Bij zwangeren met een afwijkende nuchtere glycemie, bij aanvang van de zwangerschap of een gekende voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes wordt deze OGTT vroeg in de zwangerschap uitgevoerd.

#### Afkappunten bij de klassieke OGTT-test.

| Test              | >8 uur nuchter<br>mg/dl (mmol/l) | Na 1 uur<br>mg/dl (mmol/l) | Na 2 uur<br>mg/dl (mmol/l) | Na 3 uur<br>mg/dl (mmol/l) |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 100 g (75 g) OGTT | 95 (5,25)                        | 180 (10,00)                | 155 (8,60)                 | 140 (7,75)                 |



### Basis van de aanbeveling

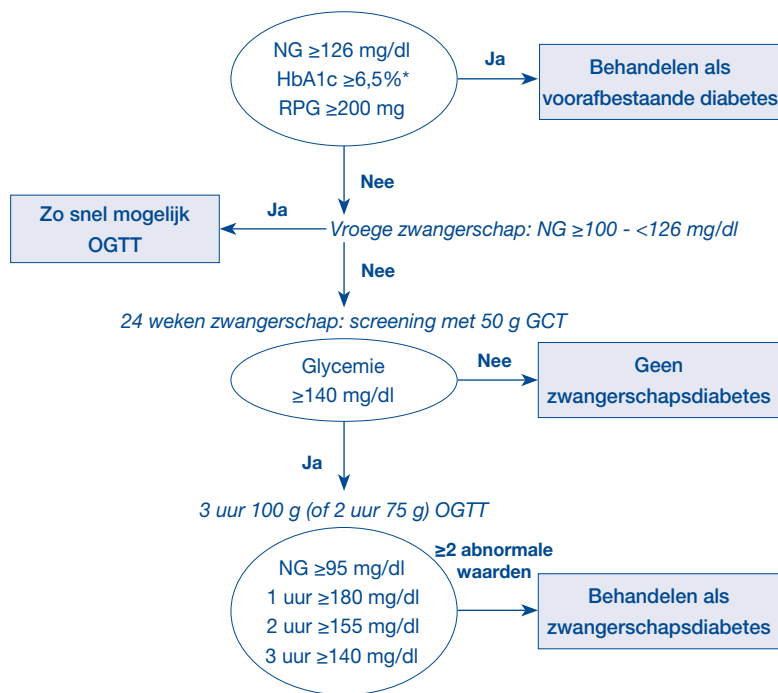
Deze aanbeveling is niet gebaseerd op de NICE-richtlijn, die veralgemeende screening niet aanraadt en zich baseert op observationele studies en kosten-batenstudies<sup>304</sup>. Ze is gebaseerd op een Vlaamse consensus<sup>305</sup> en een Cochrane systematische review.

Er is onzekerheid en weinig evidentie van goede kwaliteit over het nut van screening naar zwangerschapsdiabetes in de eerste plaats en het belang van veralgemeende screening naar diabetes anderzijds.

Vrouwen die zwangerschapsdiabetes hebben gehad, hebben zevenmaal meer kans op het krijgen van diabetes type 2 dan zwangeren die geen diabetes ontwikkelden.<sup>306</sup> Gezien er vaak een gestoorde glucosetolerantie postpartum blijft, is de aanbeveling van de VDV-VVOG – Domus Medica consensus om elke vrouw die zwangerschapsdiabetes heeft gehad, te verwittigen over het later risico op type 2 diabetes mellitus.

Deze aanbeveling volgt volledig de consensus van VDV-VVO – Domus Medica van 2012 voor voorafbestaande diabetes bij zwangerschap(s) en screening naar zwangerschapsdiabetes (zie *schema*).<sup>307</sup> Deze consensus zal binnen de drie jaar opnieuw geëvalueerd worden en zo nodig worden aangepast op basis van de nieuwe beschikbare evidentie en gegevens bekomen uit studies rond prevalentie van zwangerschapsdiabetes in de eigen Belgische populatie.

**Eerste prenatale consultatie: screening met nuchtere glycemie, HbA1c of random glycemie.**



NG: nuchtere plasmaglucose; RPG: random plasmaglucose; GCT: glucosechallengeret; OGTT: orale glucosetolerantietest; \* HbA1c voor diagnose van diabetes is (voorlopig) niet terugbetaald in België.

De resultaten van de *Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)*-studie wijzen op een sterk continu verband, zonder duidelijke drempelwaarde, tussen de maternale glycemieparameters en uitkomsten zoals macrosomie (geboortegewicht boven het 90e percentiel) en foetale hyperinsulinemie (navelstrengbloed C-peptide boven het 90e percentiel). Iets zwakkere maar significante associaties waren er tussen de glucosewaarden en primaire keizersnede of neonatale glycemie. Ten slotte vond men ook een verband tussen de bloedglucosewaarden van de moeder en elk van de vijf secundaire uitkomsten, waarbij de kans op pre-eclampsie het duidelijkst naar voor kwam.<sup>308</sup> Dit gaf aanleiding tot het aanbevelen op basis van consensus van screening bij elke zwangere en niet op basis van risicofactoren alleen.

De *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)*-studie toont evidentie dat behandeling van diabetes, ontstaan tijdens de zwangerschap, het aantal serieuze complicaties perinataal en het aantal inducties significant doet verminderen ten aanzien van standaardzorg. De zeer goed uitgevoerde RCT (ACHOIS-trial) heeft gezorgd voor evidentie voor de behandeling van milde diabetes tijdens de zwangerschap. De trial verdeelde 1000 vrouwen met gestoorde glucose (2 uur 75 g OGTT suikertest) in een groep van 490 mét behandeling en 510 met gewone zorg. De frequentie van ernstige problemen perinataal was significant lager in de interventiegroep (1% versus 4%;  $P=0,01$ ). De NNT was 34 op preventie van een ernstige prenatale complicatie.<sup>309</sup>

In juni 2008 organiseerde de *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* een conferentie die leidde tot een nieuwe consensusstatement voor een nieuwe screeningsstrategie naar glucoseafwijkingen tijdens zwangerschap en diagnose van zwangerschapsdiabetes. Gezien een zo vroeg mogelijke diagnose van pregestationele diabetes essentieel is, raadt de IADPSG aan om alle zwangeren of zeker bij hoogrisicopatiënten (zoals vrouwen met obesitas, met voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes, behorende tot een etnische minderheidsgroep en met familiale voorgeschiedenis van diabetes) bestaande afwijkende glycemie op te sporen bij de prenatale of de eerste zwangerschapsconsultatie door middel van nuchtere glycemie (of HbA1c). Vervolgens raden zij een glucosebelastingstest aan bij elke niet-diabetes zwangere tussen 24 en 28 weken, waarbij gebruikgemaakt wordt van de gemiddelde waarden van nuchtere glycemie, 1-uur en 2-uur OGTT (orale glucosetolerantietest)-plasmaglucozewaarden van de hele cohorte van de HAPO-studie. Het afkappunt voor de nuchtere glycemie, 1-uur en 2-uur OGTT-waarden werd zo gekozen dat het risico om een geboortegewicht >percentiel 90, een C-peptide bij de neonatus van >percentiel 90 en percent lichaamsvet van >percentiel 90, een kans van 1,75 bereikte ten opzichte van het risico bij een gemiddelde bloedglucose.<sup>310</sup>

De twee-stappen-challengetest-methode (met 50 g glucose) blijkt vooralsnog de meest kosteneffectieve.<sup>311</sup> Ze vergt minder tijd. De vrouw moet slechts één uur wachten in de wachtzaal en moet niet nuchter zijn.

Er is internationaal een groeiend debat om af te stappen van de tweestappenmethode en onmiddellijk de 2-uur methode met 75 g toe te passen, waarbij drie metingen dienen te gebeuren, nuchter en na 1 uur en 2 uur.<sup>312</sup> Maar vooral rond deze IADPSG-aanbeveling voor screening naar zwangerschapsdiabetes is er internationaal nog veel controverse. Er is op heden nog steeds onvoldoende evidentie om één welbepaalde test voor screening of diagnose aan te bieden. Zo heeft de American Diabetes Association (ADA) de nieuwe aanbevelingen overgenomen sinds december 2010, terwijl de American College of Obstetricians and Gyne-

cologists (ACOG) juist aanraadt om bij de tweestappenscreeningsstrategie te blijven.<sup>313</sup> Een overleg tussen de Vlaamse Diabetes Vereniging (VDV), de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG) en Domus Medica was dan ook aangewezen om tot aanbevelingen te komen over een haalbare en uniforme screeningsstrategie in Vlaanderen.<sup>314</sup>

In de nieuwe richtlijn (IADPSG-consensusgroep) stelt men dat bij toepassing van de 75 g OGTT, slechts één waarde van de drie gestoord moet zijn om de diagnose van zwangerschapsdiabetes te stellen. Deze richtlijn zal de incidentie van zwangerschapsdiabetes verder doen toenemen. Er bestaat daarbij gevaar voor medicaliseren.

Voor de VDV-VVOG – Domus Medica consensus is een belangrijke reden om bij de tweestappenscreeningsstrategie te blijven de noodzaak voor meer gegevens rond de kosten-effectiviteit van de IADPSG-screening naar zwangerschapsdiabetes, en dit vooral in een populatie, zoals in Vlaanderen, met globaal een relatief lage prevalentie van zwangerschapsdiabetes.

In de nieuwere Cochrane review geeft men aan dat er onvoldoende evidentie is om een welbepaalde strategie te adviseren als de beste om zwangerschapsdiabetes op te sporen.<sup>315</sup>

### 6.3. Hoe hypertensie en pre-eclampsie opsporen?

#### 6.3.1. Moet men bij ieder consult de bloeddruk meten?

---

##### Aanbeveling

**Meet de bloeddruk bij elk prenataal consult. (Grade 1C)**

---

##### Toelichting

Men spreekt van hypertensie tijdens de zwangerschap bij bloeddrukwaarden gelijk aan of hoger dan 140 mmHg systolisch en/of 90 mmHg diastolisch.<sup>316</sup> De ernst van de hypertensie wordt geklasseerd als 'mild', 'matig ernstig' en 'ernstig'.<sup>317</sup>

- *Milde hypertensie*: 140-149/90-99 mmHg
- *Matig ernstige hypertensie*: 150-159/100-109 mmHg
- *Ernstige hypertensie*:  $\geq 160/110$  mmHg

Hypertensie wordt gedefinieerd bij twee opeenvolgende metingen  $>90$  mmHg diastolisch met een interval van minimum 4 uur of bij één meting  $>110$  mmHg diastolisch. Bij twee opeenvolgende metingen  $>160$  mmHg, systolisch met een interval van minstens 4 uur, moet medicamenteuze behandeling overwogen worden.<sup>318</sup>

Hypertensie kan aanwezig zijn van bij de aanvang van de zwangerschap. In dit geval spreekt men van chronische hypertensie die pas opgemerkt wordt omdat de patiënte in opvolging komt voor de zwangerschap (ongeveer 2% van de zwangeren).<sup>319</sup>

De klassieke zwangerschapshypertensie start eerder na 20 weken zwangerschap. Is er geen proteïnurie, dan spreekt men van zwangerschapshypertensie (ongeveer 4,2 à 7,9% van de zwangeren). Is er significante proteïnurie ( $>300$  mg/24 uur), dan spreekt men van pre-eclampsie (ongeveer 1,5% tot 7,7%). Pre-eclampsie komt vaker voor tijdens de eerste zwangerschap (4,4% ten opzichte van 1,5% kans in volgende zwangerschappen). Men schat dat ongeveer 10% van de zwangeren tijdens hun zwangerschap te maken heeft met een vorm van hypertensie en dat aantal is stijgende.<sup>320</sup>

Hypertensie, zeker bij bloeddrukwaarden vanaf 160/110 mmHg en bij bestaan van pre-eclampsie, kan leiden tot ernstige complicaties:

- bij de moeder vooral het HELLP-syndroom (een combinatie van hemolyse, verhoogde lever-enzymen en trombocytopenie), retroplacentair hematoom, longoedeem, acute nierinsufficiëntie en cerebrovasculair accident.<sup>321</sup>
- bij het kind onder andere: intra-uteriene groeivertraging, preterm geboorte en zelden doodgeboorte.<sup>322</sup>

Bloeddrukwaarden boven 160/110 mmHg vereisen onmiddellijke gespecialiseerde hulp, zeker als ook proteïnurie aanwezig is.<sup>323</sup>

Alle zwangere vrouwen met hypertensie moeten van dichtbij worden gevolgd met regelmatige controle van bloeddruk en proteïnurie en, afhankelijk van de ernst van de hypertensie en het bestaan van pre-eclampsie, controle van nier- en leverfunctie, elektrolytenbalans en bloedbeeld. Opvolging van deze zwangerschappen gebeurt in de tweede lijn.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn (zie onderzoek tijdens eerste consult) en de NICE Hypertension in pregnancy, waarin geen studies gevonden werden in verband met de frequentie van bloeddrukmetingen. Voor de Belgische context werd een Folia over het gebruik van antihypertensiva geraadpleegd.

Om standaardisatie van de metingen volgens protocol, en aldus vergelijkbaarheid, mogelijk te maken, moet de bloeddruk als volgt gemeten worden:

- verwijder strakke kleding, zorg ervoor dat de arm ontspannen is en houd deze ter hoogte van het hart;
- gebruik de juiste cuffmaat;
- blaas de manchet 20 mmHg op boven de systolische waarden die men voelt door de polsslag te checken;
- laat de manchet traag leeglopen met 2 mmHg tegelijk;
- probeer de juiste bloeddruk te benaderen op 2 mmHg;
- meet de diastolische bloeddruk op het wegvallen van het geluid (phase V).

### **6.3.2. Wat is het belang van het opsporen van de proteïnurie en hoe frequent gebeurt dit?**

---

#### **Aanbeveling**

**Bepaal bij elke prenatale controle proteïnurie om tijdig pre-eclampsie op te sporen, met specifieke aandacht voor de zwangeren uit de risicogroepen. (Grade 2C)**

---

#### **Toelichting**

In de normale zwangerschap stijgt de glomerulaire filtratie met 50% en daalt de albuminespiegel in het bloed met 25%. Dit resulteert in het aanbieden van meer eiwitten ter hoogte van de proximale tubuli, met gelijkblijvende filtratie. Deze stijging van de GFR is maximaal in het midden van de zwangerschap.

De glomerulaire doorlaatbaarheid neemt toe in het vroege derde trimester van de zwangerschap. Zo kan men vaststellen dat op dat moment vaker proteïnurie voorkomt. Dit kan veroorzaakt worden door de effecten van het placentair sFlt-1 dat in elke normale zwanger-

schap op het einde aanwezig is. Bij pre-eclampsie is er een aanzienlijke toename van dit eiwit, waardoor het glomerulair endotheel beschadigd wordt met significante proteïnurie tot gevolg.

Men spreekt van 'pre-eclampsie' wanneer er naast hypertensie ook proteïnurie ( $>0,3$  g/24 uur) is en van 'eclampsie' wanneer er daarenboven convulsies en/of coma zijn.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een prospectieve studie.<sup>324</sup> Voor de Belgische context werd de Folia Farmacotherapeutica geraadpleegd.

De fysiopathologie van pre-eclampsie is niet goed gekend. In wezen gaat het over een minder goede doorbloeding van de placenta, waardoor de groei van het kind in gevaar komt en de moeder hypertensie en proteïnurie ontwikkelt. Bij pre-eclampsie treedt een algemene stoornis op van de functie van het vasculaire endotheel met ontwikkelen van vasospasme, beginnend na 20 weken zwangerschap en voorkomend tot de 4e en 6e week na de geboorte.

De mogelijke rol van vrije vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt in deze context bestudeerd. De aanmaak van deze groeifactor wordt beïnvloed door het anti-angiogenische eiwit sFlt-1, een VEGF-receptor, dat in grote mate door de placenta wordt geproduceerd. Zijn er meer van deze receptoren, dan daalt de hoeveelheid vrije VEGF en wordt het glomerulair endotheel beschadigd waardoor proteïnurie als symptoom ontstaat.<sup>325</sup>

Een kleine retrospectieve studie (N=65) in 1992 toonde een verhoogde incidentie van pre-eclampsie bij een geïsoleerde proteïnurie (29%), en dit was nog meer verhoogd wanneer een chronische hypertensie geassocieerd was (incidentie 100%) of een nierinsufficiëntie (incidentie 58%).<sup>326</sup>

## 6.3.3. Hoe proteïnurie bepalen?

### Aanbeveling

- Toon de aanwezigheid van proteïnurie via een direct afleesbare dipstickmethode. (Grade 1C)
- Bepaal na twee opeenvolgende resultaten van 2+ op dipstick met een interval van minstens 4 uur, proteïnurie via 24-uurs urinecollectie. (Grade 1C)

### Toelichting

Proteïnurie wordt aangetoond via een direct afleesbare dipstickmethode.

De dipstickmethode voor het aantonen van proteïnurie is een semikwantitatieve methode, waarbij het aflezen van een negatieve 1+ (30 mg/dl) en 2+ (100 mg/dl) test gepaard gaat met veel vals-positieve en vals-negatieve resultaten. Polyurie verdunt de urine en geeft een vals-negatieve uitslag. Is de urine sterk geconcentreerd of sterk alkalisch (bij infectie), dan geeft de test een vals-positieve uitslag. Ondanks deze tekortkomingen, blijft de dipstick een aanvaardbare test voor het aantonen van proteïnurie.

Significante proteïnurie wordt gedefinieerd als tweemaal 2+ op dipstick met een interval van 4 uur of  $>300$  mg proteïne bij 24-uurs urinecollectie.

De gouden standaard voor kwantitatieve bepaling van proteïnurie is de 24-uurs urinecollectie, maar hier gebeuren fouten bij de uitvoering: het vergt veel inspanningen en de omstandigheden bij zwangeren zijn niet steeds ideaal. Voor een goede 24-uurs urinecollectie is het

noodzakelijk dat de zwangere 45 minuten op de zij gaat liggen voor de laatste plas, om zeker te zijn dat alle geproduceerde urine in deze 24 uur wel degelijk is meegerekend. Er zijn recente studies die overwegen om, zoals voor de opvolging van chronisch nierlijden, deze omslachtige test ook tijdens de zwangerschap te vervangen door een proteïne/creatinine-ratiobepaling.

#### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn en de richtlijn betreffende Hypertension in Pregnancy<sup>327</sup>, die zich baseert op een RCT en observationele studies<sup>328</sup>.

Hogere drempels hanteren bij het aflezen van een dipstick geven een hogere specificiteit en sensitiviteit, maar bij een 1+ dipstick vinden we een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 84%. Dit betekent toch nog een aanzienlijk deel vals-negatieven, waar een proteïnurie aanwezig is. Daarom wordt in de tweede lijn het gebruik van de dipstickmethode niet aangeraden voor doorgedreven diagnostiek en is de dipstick enkel voor de routineopvolging in de eerste lijn nuttig.<sup>329</sup>

Uit een recente studie bij gehospitaliseerde zwangeren zonder bijkomende pathologie boven de 30 weken kan men besluiten dat een proteïne/creatinine-ratio een goede uitsluiter is van significante proteïnurie (300 mg/24 uur) bij een afkapwaarde van 150 mg/g.<sup>330</sup> Deze bepaling en cut-offwaarden hebben in de geselecteerde studies een hoge sensitiviteit (>90%). Is het resultaat groter dan 600 mg/g, dan is dit een goede aantoner van significante proteïnurie (specificiteit 96% en positieve predictieve waarde 95%) Dit betekent dat bij intermediaire waarden een 24-uurs urinecollectie noodzakelijk blijft voor de diagnose van pre-eclampsie.

### **6.3.4. Welke klinische alarmsymptomen wijzen op pre-eclampsie?**

---

#### **Aanbeveling**

**Raad zwangere vrouwen met risico voor pre-eclampsie aan om contact op te nemen bij hoofdpijn, visusstoornissen zoals lichtflikkeringen en flashes, erge pijn onder de ribben, overgeven en/of opzwellen van handen, gezicht en voeten. (GPP)**

---

#### **Toelichting**

Hoofdpijn, visusstoornissen zoals lichtflikkeringen en flashes, erge pijn onder de ribben, overgeven en/of opzwellen van handen, gezicht en voeten zijn typische symptomen van het Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP)-syndroom (een combinatie van hemolyse, verhoogde leverenzymen en trombocytopenie) met kans op retroplacentair hematoom, longoedeem, acute nierinsufficiëntie en cerebrovasculair accident. Dit is een ernstige complicatie die kan optreden bij pre-eclampsie.

Het is niet altijd eenvoudig om een goede klinische beoordeling te maken. Proteïnurie als symptoom alleen is niet voldoende. Proteïnurie kan ook functioneel veroorzaakt worden door rechtop staan, zware inspanningen, koorts, hoge epinefrine-uitscheiding zoals bij hartfalen of emotionele stress. Toename van de bloeddruk verhoogt de druk in de glomeruli en doet de proteïnurie toenemen.

#### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op consensus.

### 6.3.5. Wat te doen bij zwangerschapshypertensie en/of proteïnurie?

#### Aanbeveling

- Verwijs voor medicamenteuze behandeling bij twee opeenvolgende metingen  $>160$  mmHg met een interval van minstens 4 uur. (*Grade 1B*)
- Verwijs de patiënte wanneer er sprake is van significante proteïnurie. (*GPP*)
- Verwijs onmiddellijk bij patiënten met bloeddrukken  $>160$  mmHg/110 mmHg én proteïnurie en/of alarmsymptomen. (*GPP*)

#### Toelichting

Als streefwaarde bij de behandeling van de bloeddruk worden meestal waarden lager dan 160/110 mmHg aanbevolen: bij vrouwen met orgaanschade worden lagere streefwaarden, lager dan 140/90 mmHg, aanbevolen. Bij ernstige hypertensie komt het er in de eerste plaats op aan de toestand te stabiliseren en waarden lager dan 160/110 mmHg te bereiken. Te snelle en te uitgesproken bloeddrukdaling (lager dan 80 mmHg diastolisch) moet worden vermeden. Het blijft anderzijds nog onduidelijk of antihypertensieve behandeling voor milde en matig ernstige hypertensie wel noodzakelijk is.

Vast staat dat de meeste problemen ontstaan wanneer zwangeren met een voorheen niet gekende hypertensie ook proteïnurie hebben. Nochtans blijven er moeilijkheden om een significante proteïnurie goed te bepalen en is de prognose bij verschillende hoeveelheden proteïne in de urine nog niet duidelijk. Verder onderzoek op dit terrein moet nog worden uitgevoerd.<sup>331</sup> Alle zwangere vrouwen met hypertensie moeten van dichtbij worden gevolgd met regelmatige controle van bloeddruk en proteïnurie en, afhankelijk van de ernst van de hypertensie en het bestaan van pre-eclampsie, controle van de nier- en leverfunctie, elektrolytenbalans en bloedbeeld. Opvolging van deze zwangerschappen gebeurt in de tweede lijn.

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn Hypertension in pregnancy, die gebaseerd is op een systematische review, RCT's en verschillende interventiestudies<sup>332</sup>, en een Cochrane systematische review. De Belgische context werd getoetst via de Folia Farmacotherapeutica. In een recente Cochrane review wijzen studies op een daling van ernstige hypertensie bij behandeling maar niet op een daling van het risico op pre-eclampsie of op verbetering in neonatale outcome.<sup>333</sup>

### 6.4. Hoe de foetale groei en ontwikkeling opvolgen?

#### 6.4.1. Hoe de fundushoogte meten en vanaf wanneer?

#### Aanbeveling

Meet vanaf 24 weken de fundushoogte op elke consultatie. (*Grade 2C*)

#### Toelichting

Voor de meting van de fundushoogte zijn er twee methoden:

- ofwel maakt men gebruik van de referentiepuntenmethode ten opzichte van de bovenrand symfysis-navel-xiphoid (sternum) door abdominale palpatie; elk referentiepunt komt overeen met een vastgesteld aantal weken;

- de andere methode maakt gebruik van een lintmeter en meet de afstand tussen de bovenrand van de symfysis en de bovenrand van de fundus van de baarmoeder. Het aantal cm dat men zo bekomt, is het aantal weken met een variatie van  $\pm 3$  cm. Bijvoorbeeld: bij een zwangerschap van 26 weken mag de hoogte van de fundus variëren tussen 23 en 29 cm maar niet meer of minder (Regel van Mc Donald).

Het noteren van de metingen in het zwangerschapsmapje is enkel richtinggevend en relatief ten aanzien van een vorige meting die in diezelfde zwangerschap werd uitgevoerd.

Pogingen worden ondernomen om zowel voor fundushoogte als voor opeenvolgende echo-metingen groeikaarten op te stellen. Voorlopig is hier nog onvoldoende onderzoek naar gedaan.<sup>334</sup>

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review en observationele studies<sup>335</sup>, en twee Cochrane systematische reviews.

Abdominale palpatie is een weinig gevoelige methode om een schatting te bekomen van het foetale gewicht en is geen goede methode om dysmature baby's op te sporen. Door de grote variatie in resultaten is ook de fundushoogtemeting geen accurate methode om baby's met risico voor laag geboortegewicht (<10e percentiel) op te sporen. In de grootste studie was de LR+ ratio 2,22 (95%-BI 1,77-2,78) en de LR- 0,83 (95%-BI 0,77-0,90).<sup>336</sup>

Voor de vaststelling van macrosome baby's scoort de fundushoogtemeting eveneens zwak. De grootste cohortstudie toont een sensitiviteit van 38% en specificiteit van 88%, LR+ (3,09; 95%-BI 2,57-3,71) of LR- (0,71; 95%-BI 0,65-0,78).<sup>337</sup>

Een grote Cochrane review onderzocht de uitkomstmaten perinatale mortaliteit, indicatie van de bevalling, keizersnede, laag geboortegewicht en opname op neonatologie bij patiënten die volgens protocol waren opgevolgd door fundushoogtemeting. Er werden geen statisch significante verbeteringen vastgesteld door gebruik te maken van de fundushoogtemeting en noteren op een groeikaart ten opzichte van de meting alleen vanaf 28 weken.<sup>338</sup>

Een recente Cochrane review vond één studie die een vergelijking maakte van de twee verschillende methoden, lintmeter en abdominale palpatie, en stelde hier geen verschil vast in doeltreffendheid. Beide methoden van meten zijn vergelijkbaar.<sup>339</sup>

De nieuwere versie van de Cochrane systematische review vond nog steeds geen studies ter evaluatie van groeicurven als screeningstool.<sup>340</sup>

## **6.4.2. Hoe de foetale ligging bepalen en vanaf wanneer?**

### **Aanbeveling**

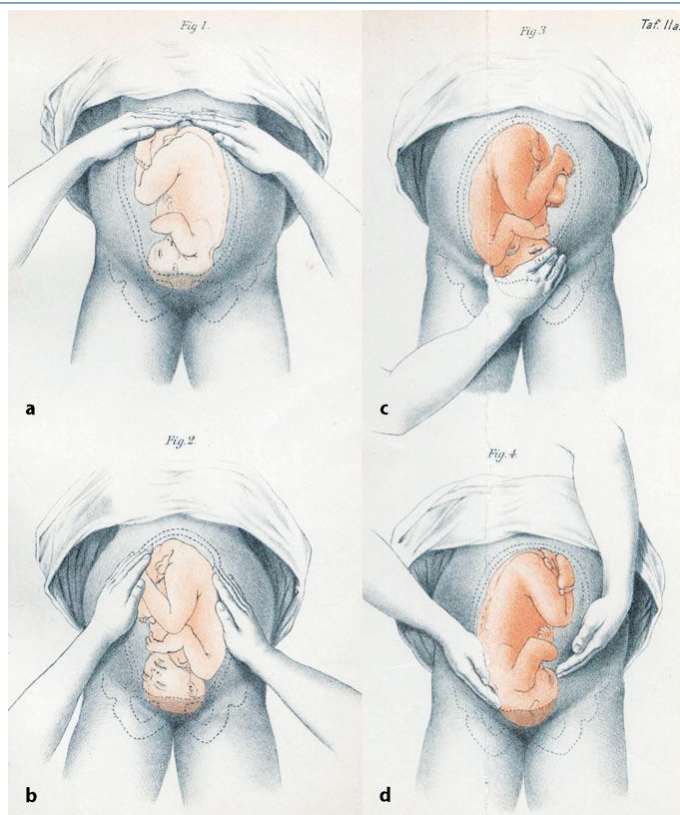
Overweeg vanaf 36 weken de foetale ligging te bepalen door middel van de handgrepen van Leopold. (Grade 2C)

### **Toelichting**

Bepaling van de ligging op 36 weken is relevant voor het verdere beleid. Bij stuitligging kan de patiënte nog een externe versie aangeboden krijgen. Vóór 36 weken is het uitvoeren van de handgrepen van Leopold onaangenaam voor de zwangere vrouw en niet erg accuraat. Bij twijfel controleert men de foetale ligging via echografie.



## Handgrepen van Leopold.



### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op observationele studies.<sup>341</sup>

Onderzoek toont aan dat gebruikmaken van de handgrepen van Leopold in 53% van de gevallen een liggingsafwijking vaststelt. De detectie stijgt met de ervaring. De sensitiviteit in het vaststellen van stuitligging is 28% en de specificiteit is 94%.<sup>342</sup>

### 6.4.3. Wat is de waarde van het bepalen van de harttonen?

#### Aanbeveling

Spoor zo gewenst bij elk abdominaal onderzoek (vanaf 12 weken) de aanwezigheid van harttonen op via een dopplertoestel. (GPP)

#### Toelichting

Auscultatie van het foetale hart is onderdeel van elke prenatale controle. De aanwezigheid van de harttonen via een doppler foetale monitor bevestigt dat de foetus in leven is, doch heeft geen predictieve waarde op het verder verloop van de zwangerschap en dient bijge-

volg niet routinematig aangeboden te worden. Gedetailleerde informatie over variabiliteit en deceleraties van het foetale hartritme kunnen niet worden bekomen.

### **Basis voor aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op consensus. Hoewel er bij de hulpverleners de indruk bestaat dat de vrouwen dit aangenaam vinden en een extra bevestiging krijgen van leven van de foetus, zeker voordat er kindsbewegingen zijn, bestaat er toch onderzoek dat aangeeft dat de vrouwen de druk op de buik niet prettig vinden.<sup>343</sup>

## **6.4.4. Welke informatie geven bij verminderde kindsbewegingen?**

---

### **Aanbeveling**

- Routinematig tellen van kindsbewegingen wordt niet aangeraden. (*Grade 1A*)
  - Informeer de zwangere (vanaf 28 weken) om bij verminderde (ten aanzien van het eigen beweegpatroon van de baby) of ophouden van de kindsbewegingen op controle te komen. (*GPP*)
- 

### **Toelichting**

Foetale bewegingen beginnen rond 7 à 8 weken zwangerschap. Over het algemeen nemen de bewegingen van de foetus af in het tweede deel van de zwangerschap. Op 24 weken beweegt de foetus ongeveer 17% van de tijd, tegen de bevallingstijd is dit nog 7% van de tijd. Een gezonde foetus doet 4 tot 100 bewegingen per uur, maar er is geen eenheid over een normale gemiddelde bewegingsfrequentie omdat er veel inter- en intrafoetale verschillen zijn in het aantal bewegingen.<sup>344</sup> Geen kindsbewegingen na 24 weken kan wijzen op neurologische stoornissen bij de foetus en dient nader onderzocht te worden.

Er is geen duidelijke verklaring voor een mogelijk overlijden van de foetus in de late periode van een normale zwangerschap. Vele van deze overlijdens komen plots bij vrouwen die voorheen geen problemen hadden en zijn dus niet te voorspellen. De prevalentie hiervan is laag. Bovendien is de voorspellende waarde van verminderde kindsbewegingen klein (2 tot 7 %).<sup>345</sup> In Vlaanderen stierf in 2013 één baby op 219 intrauterien.<sup>346</sup>

Foetale activiteit wordt beïnvloed door verschillende factoren. Er is een zekere evidentie dat vrouwen beter de kindsbewegingen voelen als ze neerliggen. Het is daarom niet te verwonderen dat vrouwen die veel in beweging zijn, minder kindsbewegingen waarnemen. Voor de 28e week is de ligging van de placenta, doorgaans vooraan, verantwoordelijk voor minder goede waarneming van de kindsbewegingen. Ook roken en obesitas verminderen de perceptie van kindsbewegingen bij de moeder. Bij twijfel kan de vrouw geadviseerd worden om op linkerzijde te gaan liggen en alle, ook discrete, bewegingen te tellen in twee uur. Bij minder dan tien bewegingen is verder nazicht vereist. Opvolging via echo-doppler en CTG kan dan meer duidelijkheid brengen.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een RCT en een observationele studie<sup>347</sup>, en nieuwe evidentie van twee RCT's uit de NICE-update van 2013. Eén RCT onderzocht de telmethode (tel tot 10 kindsbewegingen en noteer hoeveel tijd hiervoor nodig is), maar kwam tot de conclusie dat 1250 vrouwen in de zwangerschap deze methode elke dag moesten gebruiken om één onverklaarbaar overlijden te voorkomen. Er

was ook geen verlaging van de perinatale mortaliteit in de testgroep.<sup>348</sup> Deze bevindingen worden ook beschreven in de meest recente Cochrane reviews.<sup>349,350</sup>

Nieuwe evidentie van een RCT die de telling van foetale kindsbewegingen ten opzichte van standaard antenatale zorg vergeleek, vond geen verschil in antenatale identificatie van foetale pathologie.<sup>351</sup> In een verder artikel van hetzelfde onderzoek gaf men aan dat aan de hand van een vragenlijst vrouwen die de tellingen deden, niet significant minder bezorgd waren dan de controlegroep.<sup>352</sup>

Ook de laatste 'evidence update 41' van mei 2013 in verband met de NICE-richtlijn Antenatal Care gaf twee RCT's weer die geen invloed hebben op de kernboodschap.<sup>353</sup>

#### **6.4.5. Moet men verwijzen voor een CTG (cardiotocografie) bij de opvolging van een normale zwangerschap?**

---

##### **Aanbeveling**

CTG is niet nodig ter opvolging van het foetale welzijn in een normaal verlopende zwangerschap. (Grade 1A)

---

##### **Toelichting**

CTG-onderzoek is een onderzoek dat enkel belang heeft bij risicozwangerschappen of bij opvolging na het verstrijken van de verwachte bevallingsdatum.

In een recente review werd ook het belang van CTG in risicozwangerschappen herbekeken.<sup>354</sup> Gezien de toename van mogelijkheden voor de opvolging van risicozwangerschappen op andere manieren, moet nog onderzocht worden wat de toekomstige rol zal zijn van het CTG.

##### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review<sup>355</sup> en zijn update van 2013, en een Cochrane systematische review.

Een systematische review van RCT's onderzocht het effect van CTG op de foetale morbiditeit en mortaliteit en de maternale morbiditeit.<sup>356</sup> In een gepoolde groep van 1588 zwangeren met intermediaire risico's vond men geen significant effect op bovenstaande eindpunten. Er werd ook geen groter aantal interventies (aantal keizersnede of inducties) vastgesteld.

Ook de laatste 'Evidence update 41' van mei 2013 in verband met de NICE-richtlijn Antenatal Care gaf twee RCT's weer die geen invloed hebben op de kernboodschap.<sup>357</sup>

Bovenstaande vaststellingen werden recent in een Cochrane review nogmaals bekeken en herhaalt de conclusies voor eveneens risicozwangerschappen.<sup>358</sup>

#### **6.4.6. Op welk tijdstip en waarom een echografie plannen bij de opvolging van de foetus in tweede en derde trimester?**

---

##### **Aanbeveling**

- Bied elke zwangere een echografie aan vóór 24 weken om de foetus na te kijken op structurele afwijkingen. (Grade 1A)
  - Bied de zwangere vrouw een echo aan in het derde trimester (rond 30 weken) om een laag geboortegewicht op te sporen. (Grade 1C)
-

## Toelichting

Er is zeer robuuste evidentie dat een tweedetrimesterecho voor 24 weken een goed onderzoek is om grote structurele afwijkingen bij de foetus op te sporen. Een tweedetrimesterechografie ter opsporing van foetale afwijkingen wordt momenteel uitgevoerd rond 20 weken. Het beste moment om deze echo te doen is tussen 18 weken en 21 weken. Screening later in de zwangerschap kan een diagnose van deze afwijkingen onnodig uitstellen.

Overgewicht, ligging van de foetus en het soort van aandoening kunnen de detectiegraad beïnvloeden. Spina bifida wordt makkelijker tijdens deze tweedetrimesterecho vastgesteld.

Voor een derde echografie is er minder evidentie. Meestal doet men deze echo bij aanvang van het derde trimester en spoort men vooral afwijkend laag gewicht (<P3) op om op die manier de meest risicovolle zwangerschappen te detecteren, aangezien deze verdere nauwe follow-up nodig hebben.

Het uitvoeren van een dopplerecho, gebruikt voor controle van foetale en placentaire circulatie, geeft geen verbetering van tijdig detecteren van perinatale morbiditeit bij laagrisico-zwangerschappen. Verder onderzoek moet echter het belang van deze methode uitklaren voor preventie van prenataal overlijden.<sup>359</sup>

## Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review en observationele studies<sup>360</sup>, en Cochrane systematische reviews.

De diagnostische waarde van een echo in het tweede trimester wijst op een sensitiviteit van 83,6% voor letale afwijkingen en van 50,6% voor een aandoening met levenslange morbiditeit. Er is een 100% sensitiviteit voor een aandoening waarvoor intra-uteriene therapie mogelijk is. Voor een acute intra-uteriene pathologie is er slechts 16,1% gevoeligheid. Er is dus een sterke variatie naargelang de aandoening die men wenst op te sporen.<sup>361</sup>

Op basis van een grote systematische review met acht RCT's van goede kwaliteit, met een totale onderzoekspopulatie van 34 251 zwangeren, vond men dat routine echografie voor 24 weken een toename aangaf van het aantal zwangerschapsonderbrekingen op basis van de detectie van foetale afwijkingen (OR 3,19; 95%-BI 1,54 tot 6,60).<sup>362</sup> Bovendien stelde men een vermindering vast van het aantal gemiste tweelingzwangerschappen op 20 weken (OR 0,12; 95%-BI 0,03-0,56) en op 26 weken (OR 0,08; 95%-BI 0,04-0,16). Tot slot gaf deze routine echografie een duidelijke vermindering aan van het aantal inducties ten gevolge van vals veronderstelde postterm-zwangerschappen (OR 0,61; 95%-BI 0,52-0,72).

Onvoldoende groei, vastgesteld op echo, is geassocieerd met een verhoogd risico voor laag geboortegewicht en minder goede outcome van de zwangerschap.<sup>363</sup> Er is beperkte evidentie dat foetussen at risk voor laag geboortegewicht (bepaald via abdominale omtrekmeter) percentiel <10 met één meting in het derde trimester kunnen worden opgespoord.<sup>364</sup>

Verminderd vruchtwater (oligohydramnios) vastgesteld op echo, bij een anders normaal verlopende zwangerschap, hoeft geen problemen te geven naar vroegtijdige geboorte of perinatale sterfte. Is er wel een foetale afwijking, dan is het risico wel verhoogd.<sup>365</sup>

Toegenomen vruchtwater (hydramnios) wijst op diabetespathologie van de moeder of afwijkingen aan de foetus en verhoogt het risico op vroegtijdige geboorte en perinatale sterfte.<sup>366</sup>

## 6.5. Met welk beleid vroegtijdige geboorte detecteren?

### 6.5.1. Welke klachten doen vroegtijdige geboorte vermoeden?

---

#### Aanbeveling

- Vermoed (vanaf 18 tot 20 weken) vroegtijdige geboorte bij: (GPP)
    - pijn in de onderbuik en/of lage rug al dan niet met krampen en/of druk naar onder in het bekken,
    - toename van vaginaal verlies,
    - bloeding,
    - verlies van vruchtwater.
  - Verwijs de patiënte bij deze symptomen naar een gynaecoloog. (GPP)
- 

#### Toelichting

Diagnose stellen van vroegtijdige arbeid is niet gemakkelijk.<sup>367</sup> Bij vermoeden van vroegtijdige arbeid krijgt de patiënte een aangepaste opvolging. Bij klachten kan worden gescreend naar infectie. Zo nodig wordt de patiënte gehospitaliseerd en kunnen de nodige voorbereidingen getroffen worden voor een goede opvang en geboorte.<sup>368</sup> Zwangere vrouwen met klachten kunnen ook zonder interventie at term bevallen.

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op consensus en een Cochrane systematische review.

Evidentie van placebogecontroleerde studies (tocolytica in de interventiegroep) toont aan dat 25 tot 75% van de zwangeren met klachten ook zonder interventie at term bevalt.<sup>369</sup>

De Cochrane systematische review includeerde 15 studies (N=6008) en onderzocht thuismonitoring van de uterus ter detectie van preterm arbeid.<sup>370</sup> Er gebeurden minder opnames in neonatale intensieve zorgafdelingen, maar meer ongeplande antenatale consulten en tocolytische medicatie. Er was geen impact op maternele en perinatale mortaliteit of morbiditeit of incidentie van vroeggeboorte.

### 6.5.2. Kan men screenen op vroegtijdige geboorte?

---

#### Aanbeveling

Er bestaan geen goede diagnostische screeningsmethodes om vroegtijdige geboorte te voorspellen. (Grade 1B)

---

#### Toelichting

De globale frequentie van vroeggeboorte (<37 weken) in 2013 in Vlaanderen bedraagt 7,4%: 6,5% bij de eenling en 57,8% bij de meerling. Bij de levend geboren is de belangrijkste doodsoorzaak laag geboortegewicht en vroeggeboorte. Eén baby op twee jonger dan 28 weken overleeft niet (perinatale sterfte 53,6%). Zodra de zwangerschap 28 weken bereikt, daalt het sterfterisico spectaculair. Is de zwangerschap voldragen, dan is de kans op overlijden slechts 1 op 625.<sup>371</sup>

Vroegtijdige geboorte is een belangrijke oorzaak van morbiditeit, zoals een necrotiserende enterocolitis, bronchopulmonaire dysplasie, intraventriculaire bloedingen, hersenverlamming

en cognitieve handicap gedurende de eerste levensjaren. Deze baby's hebben, na de kindertijd, een toegenomen risico op chronische aandoeningen tijdens hun volwassen leeftijd. 70% van de neonatale sterfte doet zich voor bij baby's die voor de 37e week geboren worden.<sup>372</sup>

Er is heel wat onderzoek naar screeningsmethoden om tijdig de normale van de risicozwangerschappen te onderscheiden. Voorlopig beantwoordt geen enkele test aan de screeningscriteria.

Er is meer onderzoek nodig naar een risicostratificatiesysteem in verband met preventie van vroeggeboorte.<sup>373</sup>

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich voornamelijk baseert op observationele studies<sup>374</sup>, en twee Cochrane systematische reviews en een technology assessment systematic review.

De perinatale sterfte in Vlaanderen bedraagt 6,3‰ (426) voor pasgeborenen met een geboortegewicht van 500 gram of meer. Voor baby's waarvan het geboortegewicht 1000 gram of meer bedraagt, daalt de perinatale sterfte naar 3,6‰ (240). In de laagste gewichtsklasse (500 tot 999 gram) is de vroegneonatale sterfte één op vier. Van levendgeboren baby's van 1000 tot en met 1499 gram is het sterfterisico in de eerste week na de geboorte 1 op 43. Eens de levend pasgeborene tussen 1500 en 1999 gram weegt, bedraagt de vroegneonatale sterfte één op 100. Tussen 2000 en 2499 gram is dat 1 op 333. Weegt een levendgeboren baby boven de 2500 gram, dan is de kans om te overlijden binnen de eerste week 1 op 1600.<sup>375</sup>

Een vaginaal onderzoek om te screenen op vroegtijdige ontsluiting heeft weinig diagnostische waarde. Tussen de verschillende onderzoekers is er een té grote variatie aan resultaten.<sup>376</sup>

Een cervicovaginale swab genomen in het tweede trimester die aantoonde dat er fibronectine aanwezig is, heeft een matige positieve correlatie in het voorspellen van vroeggeboorte voor 37 weken. Bij een negatieve swab blijft het risico op vroeggeboorte praktisch even groot.<sup>377</sup>

De afwezigheid van asymptomatische bacteriurie is van goede diagnostische waarde ter uitsluiting van geboorte voor 37 weken.<sup>378</sup>

Er is goede evidentie dat een vaginale swab om bacteriële vaginose op te sporen weinig diagnostische waarde heeft als screeningstest op vroeggeboorte.<sup>379</sup> In een recente Cochrane review onderzocht men de effecten van behandeling van bacteriële vaginose in preventie van vroeggeboorte. Behandeling deed de overgroei van bacteriële vaginose verminderen, maar geen verlaging van vroeggeboorte deed zich voor. Enkel in een subgroep van vrouwen met een abnormale flora was er wel een daling van vroeggeboorte na behandeling. Deze groep dient nader onderzocht te worden.<sup>380</sup>

Een systematische review onderzocht 22 testen op accuraatheid, maar de globale kwaliteit hiervan was laag.<sup>381</sup> Als primaire preventie is een effectieve, betaalbare en veilige interventie zonder voorafgaande testen de meest kosteneffectieve bij alle asymptomatische vrouwen tijdens de vroege zwangerschap. Als secundaire preventie bij vrouwen met een risico op vroeggeboorte later tijdens de zwangerschap is een managementstrategie op basis van testresultaten de meest kosteneffectieve.

Een Cochrane systematische review vond geen studies die een risicostratificatiesysteem ter preventie van vroegtijdige geboorte onderzochten en bijgevolg is de invloed en het gevolg van dergelijk systeem onduidelijk. Meer onderzoek is noodzakelijk.<sup>382</sup>

### 6.5.3. Wat is de waarde van een echografische meting van de baarmoederhals?

#### Aanbeveling

- Overweeg echografische meting van de cervix bij zwangeren met klachten die kunnen passen bij vroegtijdige geboorte. (Grade 2C)
- Beveel het onderzoek niet aan voor screening in een laagrisicopopulatie. (Grade 1A)

#### Toelichting

Lengte en vormverandering van de baarmoederhals zijn onderzoeken met hoge specificiteit, maar lage sensitiviteit. Voorlopig worden ze nog vooral toegepast bij risicozwangerschappen of zwangeren met specifieke klachten.

Er is nog te weinig evidentie om veralgemeende screening door transvaginale baarmoederhalslengte meting aan te raden.

Prematuur verstrijken van de cervix of een korte baarmoederhals in het midden van de zwangerschap is momenteel de sterkste voorspeller van spontane vroeggeboorte. Er is een duidelijke consensus dat het risico op vroeggeboorte verhoogt wanneer de lengte vermindert, hoewel er vele studies zijn en de sensitiviteiten en predictieve waarden erg kunnen verschillen. De cut-offwaarden variëren tussen minder dan 25 mm tot minder dan 15 mm, afhankelijk van patiëntkarakteristieken en zwangerschapsduur. Een korte baarmoederhals is sensitiever in het voorspellen van vroege vormen van prematuriteit (<32 weken) dan latere vormen van prematuriteit (>32 weken).<sup>383</sup>

Er is meer onderzoek nodig naar kwaliteitsstandaarden, implicaties van screening en de daaruitvolgende consequentie van behandeling met vaginale progesterone ter preventie van vroegtijdige geboorte.<sup>384</sup>

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op observationele studies<sup>385</sup>, een KCE-rapport, een Cochrane systematische review en een reviewartikel.

Op dit moment zijn de studies té onvolledig om een echo van de cervix aan te raden om vroegtijdige geboorte te voorkomen. Bij vrouwen die contracties hebben, kan een voldoende lengte van de cervix geassocieerd worden met een verlaagde kans op vroegtijdige geboorte en daarom raadt men verder onderzoek hieromtrent aan.<sup>386</sup>

Een recent KCE-rapport over vroegtijdige geboorte onderzocht onder andere de prestatie van vaginale echografie (cervicale lengtemeting) om vroegtijdige geboorte te voorspellen in eenlingzwangerschappen.<sup>387</sup> De evidentie is zwak en zeer heterogeen, waardoor er geen sterke aanbeveling wordt gegeven. Aangeraden wordt om te overwegen een echografische cervixmeting uit te voeren bij symptomen van preterm arbeid en minder dan 3 cm cervicale dilatatie om overbehandeling te vermijden. Ook wordt aangeraden om in een tweede trimester te screenen bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken, dit om vrouwen te selecteren voor secundaire preventie door cerclage. Ook hier is de evidentie eerder zwak. Momenteel zijn er geen kosteneffectiviteitsstudies in België en wordt deze test niet terugbetaald.

Een review vergeleek drie grote RCT's die de efficaciteit van veralgemeende screening door transvaginale meting van de cervicale lengte en behandeling met vaginale progesterone of cervicale cerclage ter preventie van vroeggeboorte onderzochten.<sup>388</sup> Geen van deze RCT's



geven een duidelijke evidentie voor veralgemeende screening voor cervicale lengte en cerclage bij vrouwen met een korte baarmoederhalslengte. Langs de andere kant geeft veralgemeende baarmoederhalslengtescreening en dagelijks vaginale progesterone bij vrouwen met een verkorte baarmoederhals een vermindering in risico op vroeggeboorte, maar er dienen grote aantallen gescreend te worden ter preventie van een relatief klein aantal vroeggeboortes. Ook de kwaliteit van de screening en meting via transvaginale echografie moeten worden gestandaardiseerd. Implicaties van screening en behandeling zijn nog onduidelijk of deze voordelen met zich meebrengen. Er zijn bijgevolg nog meerdere studies nodig om universele screening te kunnen aanraden.

Een reviewartikel onderzocht de relatie tussen het meten van de cervicale lengte en de relatie tussen een korte baarmoederhals en vroeggeboorte.<sup>389</sup> Cervicale lengte blijkt het meest waardevol wanneer dit gemeten wordt tussen 18 en 24 weken. Het kan via klinisch onderzoek, cervicaal metingssysteem, abdominale of transvaginale echo gebeuren. Transvaginale echo is de meest betrouwbare methode ter evaluatie van de cervicale lengte.

Ook de update van deze systematische review gaf aan dat meer onderzoek noodzakelijk is en routinematig screenen van de cervicale lengte voor zowel symptomatische als asymptomatische zwangere vrouwen niet kan worden aanbevolen.<sup>390</sup>

## **6.6. Welke vaginale infecties actief screenen in de loop van de zwangerschap?**

### **6.6.1. Groep B streptokokken (GBS)**

---

#### **Aanbeveling**

**Screen naar Groep B streptokokken (GBS) door middel van een vaginale en anorectale wisser tussen zwangerschapsweek 35 en 37. (Grade 2C)**

---

#### **Toelichting**

Maternele kolonisatie met GBS (*Streptococcus agalactiae*) tijdens de zwangerschap is een belangrijke oorzaak van neonatale infectie en ziekte. Dit kan ontstaan in de eerste levensweek als sepsis, pneumonie of meningitis. Een vaginale en anorectale wisser tussen de 35e en 37e zwangerschapsweek is de beste test om deze GBS op te sporen.<sup>391</sup> Hoewel het zowel de zwangere vrouw als de neonaat kan infecteren, of beide, komt het ook voor in de genitale en gastro-intestinale tractus van zwangere vrouwen zonder klachten en kan het aanwezig zijn zonder schade toe te brengen.<sup>392</sup>

#### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is vooral gebaseerd op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad en minder op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review en observati-onele studies<sup>393</sup>, en op een Cochrane systematische review.

We raden screening aan op basis van het advies van de Hoge Gezondheidsraad van 2003.<sup>394</sup> Dit advies is gebaseerd op een door de Centers for Disease Control and prevention (CDC) gefinancierd internationaal onderzoek (retrospectief cohortstudie) waaruit bleek dat de screening-based benadering 50% effectiever zou zijn dan de risk-based benadering in de preventie van perinatale GBS-infecties. De Hoge Gezondheidsraad adviseert om bij alle zwangere vrouwen tussen week 35 en week 37 van de zwangerschap



vaginale en rectale GBS-culturen af te nemen (één of twee wissers), tenzij een vorig kind een invasieve GBS-ziekte doormaakte, een GBS-bacteriurie werd opgespoord tijdens de huidige zwangerschap of de bevalling gebeurt voor 37 weken. In deze laatste gevallen is intrapartale toediening van antibiotica aan te bevelen, onafhankelijk van het resultaat van de culturen. Ook het KCE-rapport van 2004 betreffende prenatale zorg neemt deze aanbeveling over. De herziene versie (en zijn onderbouwing) van de CDC-richtlijn blijft in 2010 onveranderd.<sup>395,396</sup>

Een cultuur van een vaginale en anorectale wisser tussen zwangerschapsweek 35 en 37 heeft de beste specificiteit en sensitiviteit om vrouwen te detecteren die gekoloniseerd zijn tijdens de bevalling.<sup>397</sup> Met een positieve cultuur als referentiestandaard hebben zelf gecollecteerde specimens een sensitiviteit van 79 tot 97% en een specimen afgenomen door een arts een sensitiviteit van 82 tot 83%.<sup>398</sup>

Therapeutisch kunnen twee strategieën gevolgd worden: de risk-based benadering en de screening-based benadering. Bij de eerste wordt intrapartaal antibiotica toegediend aan vrouwen met bepaalde risicofactoren. Bij de tweede benadering wordt intrapartaal antibiotica toegediend aan vrouwen met een positieve prenatale screeningstest voor GBS.<sup>399</sup>

Een systematische review van RCT's van intrapartum antibiotica ter reductie van perinatale GBS-infectie geeft geen effect op de neonatale sterfte door infectie (Peto OR 0,12; 95%-BI 0,01-2,0), wel op neonatale kolonisatiegraad (Peto OR 0,10; 95%-BI 0,07-0,14) en neonatale infectie met GBS (Peto OR 0,17; 95%-BI 0,07-0,39).<sup>400</sup>

Een vernieuwde versie van deze systematische review geeft aan dat er geen studies zijn die antenatale screening en geen antenatale screening vergelijken, noch studies die verschillende screeningsmethoden vergelijken.<sup>401</sup> De berekeningen van de effectiviteit zijn bijgevolg gebaseerd op observationele studies. Intrapartum antibiotica profylaxe (IAP) schijnt een reductie te geven op vroegtijdige neonatale GBS, maar dit kan tevens een resultaat zijn op basis van bias, gezien er een groot risico bestaat in de methodologie en uitvoering van de studies. Er is weinig evidentie van goede kwaliteit om intrapartum antibiotica aan te bevelen om een reductie te bekomen van neonatale ziekte. Drie studies (met 852 vrouwen geïnccludeerd) evalueerden het effect van IAP versus geen behandeling. Het risico op bias was groot. Het gebruik van IAP gaf geen significante reductie van de incidentie van mortaliteit in het algemeen, mortaliteit door GBS-infectie of door andere infecties. De incidentie van vroege GBS-infectie werd verminderd door IAP vergeleken met geen behandeling (RR 0,17; 95%-BI 0,04-0,74, drie studies met 488 kinderen, risico-verschil: risk difference -0,04; 95%-BI -0,07 tot -0,01, NNT 25; 95%-BI 14-100, I<sup>2</sup> 0%). De incidentie van LOD of sepsis door organismen verschillend van GBS en puerperale infectie gaf geen significant verschil. Eén studie (met 352 vrouwen) vergeleek intrapartum ampicilline versus penicilline en dit gaf geen significant verschil in neonatale of maternelle outcome. Verder onderzoek is nodig in verband met effectiviteit en kosteneffectiviteit van antenatale screening voor GBS.

Ook de later herziene Cochrane systematische review gaf aan dat er een gebrek is aan evidentie en studies van goede kwaliteit. Ze vonden geen nieuwe studies ten opzichte van voorgaande, bijgevolg bleef hun conclusie dezelfde.<sup>402</sup>

Ook de latere Cochrane review, die geen nieuwe studies vond, kon geen verandering brengen aan de eerdere conclusie of de evidentie.<sup>403</sup>

## 6.6.2. Aspecifieke infectiescreening

### Aanbeveling

Routinematige screening naar aspecifieke vaginale infecties of bacteriële vaginose is niet aangewezen. (Grade 1A)

### Toelichting

Bacteriële vaginose ontstaat door een relatieve deficiëntie van de normale vaginale aanwezigheid van lactobacillus species met een relatieve overgroei van anaerobe bacteriën: *Mobiluncus species*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species* en *Mycoplasma hominis*. Dit geeft een verminderde aciditeit en is de meest voorkomende oorzaak van vaginale fluor en een onwelriekende geur, hoewel 50% van de vrouwen met bacteriële vaginose tijdens de zwangerschap asymptomatisch is.<sup>404</sup> Het is niet goed begrepen waarom deze organismen zich multipliceren. Het is geen seksueel overdraagbare infectie, hoewel wel geassocieerd met seksuele activiteit. De aanwezigheid van bacteriële vaginose varieert ook afhankelijk van etniciteit en hoe vaak gescreend wordt.

Aspecifieke infectiescreening en behandeling voor de 20e zwangerschapsweek zou vroeggeboorte en laag geboortegewicht mogelijk kunnen verminderen.

De behandeling van bacteriële vaginose vermindert het algemene risico niet op pretermgeboorte en andere gynaecologische complicaties. Behandeling voor de 20e zwangerschapsweek zou mogelijk vroeggeboorte kunnen verminderen.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op observationele studies<sup>405</sup>, en een Cochrane systematische review.

Een Cochrane review geeft aan dat er evidentie is dat infectiescreening en behandeling voor de 20e zwangerschapsweek vroeggeboorte en preterm laag geboortegewicht kunnen verminderen.<sup>406</sup> Er is meer evaluatie nodig betreffende de effecten van de types van infectiescreening en de kosten hiervan. Eén enkele Oostenrijkse RCT-studie van goede kwaliteit werd in de Cochrane review geïnccludeerd.<sup>407</sup> In de interventiegroep (2058 vrouwen) werden de resultaten gerapporteerd van infectiescreening en behandeling voor bacteriële vaginose, trichomonas vaginalis en candidiasis. In de controlegroep (2097 vrouwen) werden geen screeningsresultaten gerapporteerd: deze vrouwen kregen routine antenatale zorg. Vroeggeboorte (voor 37 weken) was significant lager bij de interventiegroep (3% versus 5% in de controlegroep) met een RR (relatief risico) van 0,55% (95%-BI 0,41-0,75). De incidentie van laag geboortegewicht van minder dan 2500 gram en minder dan 1500 gram was significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep (RR 0,48; 95%-BI 0,34-0,66 en RR 0,34; 95%-BI 0,15-0,75). Een Cochrane review met 15 studies van goede kwaliteit (5888 vrouwen) gaf aan dat antibioticatherapie effectief was in de behandeling van bacteriële vaginose tijdens de zwangerschap.<sup>408</sup> (Peto odds ratio (OR) 0,17; 95%-BI 0,15-0,20; 10 trials, 4357 vrouwen). Behandeling gaf geen reductie in preterm arbeid/vroeggeboorte voor 37 weken (Peto OR 0,91; 95%-BI 0,78-1,06; 15 trials, 5888 vrouwen), of het risico op PPRM (Peto OR 0,88; 95%-BI 0,61-1,28; 4 trials, 2579 vrouwen). Behandeling voor 20 weken daarentegen zou het risico op preterm arbeid voor 37 weken kunnen reduceren (Peto OR 0,72; 95%-BI 0,55-0,95; 5 trials, 2387 vrouwen).

## 6.7. Welk beleid volgen bij bepaalde vaginale infecties in de loop van de zwangerschap?

### 6.7.1. Wat te doen bij een herpesinfectie?

---

#### Aanbeveling

- Bij een primaire infectie met het herpes simplex-virus (HSV) rond het tijdstip van de bevalling, of vanaf 6 weken voor de berekende bevallingsdatum, wordt een keizersnede aangeraden; dagelijkse suppressieve therapie met aciclovir vanaf de 36e zwangerschapsweek wordt niet aangeraden. (Grade 1B)
  - Vrouwen met een recidiverende genitale herpes kunnen overwogen om vanaf week 36 tot de bevalling dagelijks suppressief aciclovir 400 mg 3 x per dag of valaciclovir 500 mg 2 x per dag te nemen. (Grade 2C)
  - Routinematige profylaxe wordt niet aangeraden. (Grade 1A)
  - Vrouwen met een voorgeschiedenis van genitale herpes moeten worden ingelicht worden over de zeer kleine kans op neonatale herpes, wanneer ze herpeslaesies hebben tijdens de geboorte. (Grade 1B)
  - Een keizersnede wordt niet routinematig aangeraden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herpes simplex. (Grade 1B)
- 

#### Toelichting

Genitale herpes simplex-virus (HSV)-infectie is een van de meest voorkomende virale seksueel overdraagbare infecties. Het kan moeilijk zijn om klinisch te differentiëren tussen een reactivatie of een primaire genitale HSV-infectie. Vele eerste episoden zijn geen ware primaire infecties.

De meerderheid van de vrouwen (75%) met (wederkerende) genitale herpes zal een opstoot doen tijdens de zwangerschap. Verticale transmissie gebeurt via direct contact van het virus tijdens de geboorte.<sup>409</sup> Een keizersnede wordt regelmatig aangeraden bij actieve laesies om het risico op transmissie te verminderen.

Vrouwen met recidiverende genitale HSV moeten worden geïnformeerd dat het risico op transmissie laag is. Het risico is het grootst wanneer de vrouw een primaire infectie oploopt tijdens de zwangerschap en ook bij immuungecompromiteerde zwangere vrouwen. Wanneer een co-infectie met hiv aanwezig is, is het risico op maternele mortaliteit en ernstigere symptomen groter.<sup>410</sup> Het risico op transmissie is gerelateerd aan de zwangerschapsduur bij geboorte, maternele antistoffen tegen HSV en de geboorteroute.<sup>411</sup>

Er is onvoldoende evidentie dat antivirale therapie de incidentie op neonatale herpes vermindert. Antenatale antivirale profylaxe vermindert de virale uitscheiding en opstoten bij de arbeid en de geboorte en vermindert de nood aan een keizersnede omwille van genitale herpes. Er is weinig informatie over de neonatale veiligheid van profylaxe en er is geen evidentie dat het een reductie zou geven op neonatale herpes. De risico's, voordelen en alternatieven moeten worden bediscussieerd bij vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van herpes. Bij hen die profylaxe wensen, kan dit opgestart worden.<sup>412</sup>

Bij vrouwen die vaginaal bevallen en genitale letsels hebben op het tijdstip van de bevalling, moeten verlengd gebroken vliezen vermeden worden en invasieve procedures (*fetal scalp electrodes*, *fetal blood sampling*) niet gebruikt worden.

Bij het vroegtijdig breken van de vliezen en een reactivatie van genitale herpes als complica-

tie dient het risico van preterm geboorte met hogere morbiditeit en mortaliteit afgewogen te worden met het zeer lage risico op neonatale transmissie.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de RCOG-richtlijn en een systematische review. Dit werd afgetoetst aan de Belgische context (Folia Farmacotherapeutica).

Een systematische review met zeven RCT's (N=1249) geeft aan dat er te weinig evidentie is dat profylactische antivirale therapie de incidentie op neonatale herpes vermindert.<sup>413</sup>

Een prospectieve studie van 29 vrouwen met gebroken vliezen tot 31 zwangerschapsweken en met een reactivatie van genitale herpes gaf geen gevallen van neonatale herpes bij de pasgeborenen en alle neonatale culturen waren negatief voor HSV (0 of 29 cases; 95%-BI 0,0-10,4%).<sup>414</sup>

Heractivatie van genitale herpesinfectie is geassocieerd met een veel kleiner risico op neonatale herpes. Bij een vaginale bevalling met HSV-laesies werd het risico berekend op 1 tot 3%. Dit risico dient afgewogen te worden tegenover de risico's van een keizersnede. Een kostenbatenanalyse suggereert dat wanneer alle vrouwen met een episode van reactivatie van herpes genitalis tijdens de arbeid een keizersnede zouden ondergaan, 1583 (range 632-6340) vrouwen een keizersnede zouden moeten ondergaan om één geval van herpesgerelateerde mortaliteit of morbiditeit te voorkomen, met een kost van 2,5 miljoen US dollars per voorkomen geval.<sup>415</sup>

De nieuwere versie van de RCOG-richtlijn verandert niets aan de inhoud van deze aanbevelingen.<sup>416</sup>

## **6.7.2. Wat te doen bij een humaan papillomavirusinfectie?**

---

### **Aanbeveling**

**Routinematig aanbieden van keizersnede wordt niet aangeraden bij genitale condylomata. (GPP)**

---

### **Toelichting**

#### **Genitale condylomata**

Externe genitale condylomata worden vaak groter en prolifereren tijdens de zwangerschap. Gewoonlijk regresseren ze postpartum. Behandeling is vaak niet noodzakelijk en laesies kunnen met een afwachthouding worden aanzien. Wanneer toch gekozen wordt voor behandeling (door de behandelende arts of patiënte), dient het doel te zijn om discomfort en psychisch lijden te minimaliseren.

Er is geen evidentie dat door behandeling van de externe condylomata het transmissierisico voor het kind of neonatale laryngeale papillomatose vermindert. Keizersnede wordt niet aangeraden ter preventie van verticale transmissie en wordt gereserveerd voor gevallen met grote externe genitale condylomata die mogelijk een obstructie kunnen veroorzaken of een hevige bloeding.<sup>417</sup> Lokale behandeling met trichloroacetic acid en ablatietherapie zijn veilig.<sup>418</sup>

#### **Cervixkanker**

Er is geen evidentie dat cervixkanker of zijn precursoren veranderen door zwangerschap. HPV-DNA-testing, cytologie en colposcopie zijn acceptabele methoden in het management van zwangere vrouwen van  $\geq 30$  jaar met een ASC-US. Tenzij er een verdenking is van een invasieve kanker, wordt de voorkeur gegeven om colposcopie uit te stellen tot ten vroegste 6 weken postpartum. Vaccinatie wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.<sup>419</sup>

### Basis van de aanbeveling

Dit is voornamelijk gebaseerd op een consensusrichtlijn<sup>420</sup> en aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad.

Het risico op neonatale laryngeale papillomatose na een vaginale bevalling is 1 op 400 tot 11 000.<sup>421</sup> Verticale transmissie tijdens de bevalling komt voor in 30% van de gevallen, maar persisterende infectie van de neonaat komt weinig voor.<sup>422</sup>

## 6.7.3. Wat te doen bij een candida-infectie?

### Aanbeveling

Overweeg bij een symptomatische candida-infectie een behandeling van één week met een lokaal imidazoolpreparaat. (Grade 2A)

### Toelichting

Informeer de zwangere vrouw dat toename van de vaginale fluor normaal is tijdens de zwangerschap. Indien er een associatie is met jeuk, pijn, slechte geur of dysurie kan er een infectie zijn en is nazicht noodzakelijk.

Er is geen evidentie dat vaginale candidiasis, veroorzaakt door de *Candida albicans*-schimmel, het ongeboren kind schaadt.

Bij een vaginale candida-infectie is een éénweekbehandeling met een lokaal imidazolepreparaat effectief. Er zijn onvoldoende gegevens over het veilig gebruik van een orale behandeling van een candida-infectie.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review.

Een systematische review van tien RCT's gaat over de lokale behandeling van vaginale candidiasis bij zwangere vrouwen.<sup>423</sup> Meta-analyse toont dat lokale imidazoles effectiever waren dan lokale nystatine of placebo bij symptomatische vermindering en behandeling van persisterende candidiasis (vijf RCT's, N=793, Peto OR 0,21 met 95%-BI 0,16-0,29 voor lokale nystatine; 1 RCT, N=100, Peto OR 0,14 met 95%-BI 0,06-0,31 voor placebo). Twee RCT's (N=91) geven aan dat een éénweekbehandeling even effectief is als een tweewEEK-behandeling met miconazole of econazole (Peto OR 0,41; 95%-BI 0,16-1,05). Een vierdaagse kuur was niet even effectief als een éénweekbehandeling (twee RCT's, N=81, Peto OR 11,07; 95%-BI 4,21-29,15). Eén RCT (N=38) vond dat terconazolecrème even effectief was als clotrimazolecrème in de behandeling van vaginale candidiase (Peto OR 1,41; 95%-BI 0,28-7,10).

De veiligheid en effectiviteit van orale behandeling werden nog niet geëvalueerd.

## 6.7.4. Wat te doen bij een trichomonasinfectie?

### Aanbeveling

Overweeg metronidazole in een eenmalige dosis bij een symptomatische trichomonasinfectie na het eerste trimester. (Grade 2B)

### **Toelichting**

Trichomonasinfectie is een frequent voorkomende seksueel overdraagbare infectie (SOI). Symptomen als vaginale jeuk en fluor doen zich voor. Het is niet duidelijk of zwangere vrouwen met trichomonas meer complicaties hebben of vroegtijdig bevallen.

Metronidazole (2 g per os) in een eenmalige dosis is een mogelijke behandeling voor trichomonas tijdens de zwangerschap, maar het is ongekend of deze behandeling een effect heeft op de zwangerschapsuitkomst. Het kan een verhoogd risico geven op vroegtijdige geboorte en laag geboortegewicht. Routinematige behandeling van asymptomatische trichomonasinfectie wordt niet aangeraden. De genezingsgraad kan mogelijk verhoogd worden wanneer meer partners zich laten behandelen.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review en een observationele studie<sup>424</sup>, en een Cochrane systematische review.

Een systematische review van twee RCT's toont een hoge graad van genezing van de trichomonasinfectie, maar kon geen voordelen van de behandeling aantonen op vlak van laag geboortegewicht of andere zwangerschapsuitkomsten.<sup>425</sup>

Ook de nieuwere versie van de Cochrane review gebaseerd op twee studies met 842 vrouwen brengt geen nieuwe gegevens aan die de aanbeveling wijzigen.<sup>426</sup> In beide studies was er bij 90% een klaring van trichomonas vaginaal na behandeling. In de US studie werden asymptomatische vrouwen tussen week 16 en 23 behandeld met metronidazole op twee tijdstippen met minstens 2 weken ertussen. De studie werd gestopt voor het bereiken van het doelgestelde aantal geïncludeerde vrouwen, omdat metronidazole niet effectief was in de reductie van vroegtijdige geboorte en er een 'likelijkheid of harm' was (RR 1,78; 95%-BI 1,19-2,66). De Zuid-Afrikaanse studie rekruteerde vrouwen later in de zwangerschap en had niet het design of te weinig power om klinische neveneffecten te objectiveren.

## **6.7.5. Wat te doen bij een bacteriële vaginose?**

---

### **Aanbeveling**

**Overweeg zo nodig een behandeling van symptomatische bacteriële vaginose met metronidazole per os 250 mg 3 x/dag gedurende 7 dagen. (Grade 2B)**

---

### **Toelichting**

Bacteriële vaginose ontstaat door een onevenwicht in de normale vaginale flora met een overgroei aan anaerobe bacteriën en een gebrek aan normale lactobacillaire flora. De infectie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een slechte perinatale uitkomst, in het bijzonder een verhoogd voorkomen van vroeggeboorte.<sup>427</sup>

Behandeling van de bacteriële vaginose moet enkel overwogen worden bij hinderlijke klachten en duidelijke vaginale symptomen. Men kan de zwangere behandelen met metronidazole vaginaal of 250 mg per os 3 x/dag of clindamycine vaginaal of 300 mg per os 2 x/dag, beide gedurende 7 dagen.<sup>428</sup>

Omwille van neveneffecten gaat de voorkeur uit naar metronidazole.

### Basis van de aanbeveling

De aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op systematische reviews en observationele studies<sup>429</sup>, en een Cochrane systematische review.

Een review van case control- en cohortstudies toont aan dat bacteriële vaginose 1,85 keer meer kans (95%-BI 1,62-2,11) geeft op een preterm geboorte in vergelijking met zwangere zonder bacteriële vaginose.<sup>430</sup>

Een systematische review met 15 studies van goede kwaliteit met 5888 vrouwen gaf aan dat antibioticatherapie effectief was in de eradicaatie van bacteriële vaginose tijdens de zwangerschap (Peto odds ratio (OR) 0,17; 95%-BI 0,15-0,20; 10 studies, 4357 vrouwen).<sup>431</sup> Behandeling kon het risico niet reduceren van vroeggeboorte (voor 37 weken) (Peto OR 0,91; 95%-BI 0,78-1,06; 15 studies, 5888 vrouwen), of het risico op *Preterm Prelabour Rupture Of Membranes (PPROM)* (Peto OR 0,88; 95%-BI 0,61-1,28; 4 studies, 2579 vrouwen). Behandeling voor de 20e zwangerschapsweek zou het risico op vroeggeboorte onder de 37 weken kunnen reduceren (Peto OR 0,72, 95%-BI 0,55-0,95; 5 studies, 2387 vrouwen). Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte had behandeling geen effect op het risico op een volgende vroeggeboorte (Peto OR 0,83; 95%-BI 0,59-1,17, 5 studies met 622 vrouwen), hoewel het risico op PPRM zou kunnen verminderen (Peto OR 0,14, 95%-BI 0,05-0,38) en ook een laag geboortegewicht zou kunnen verminderen (Peto OR 0,31, 95%-BI 0,13-0,75; twee studies, 114 vrouwen). Bij vrouwen met abnormale vaginale flora (intermediaire flora of bacteriële vaginose) zou behandeling het risico kunnen verminderen op vroeggeboorte (voor 37 weken) (Peto OR 0,51, 95%-BI 0,32-0,81; twee studies, 894 vrouwen). Clindamycine gaf geen vermindering van het risico op vroeggeboorte (Peto OR 0,80, 95%-BI 0,60-1,05; zes studies, 2406 vrouwen).

Een systematische review van tien RCT's (N=4249) vond dat orale of vaginale antibiotica zeer effectief was in de eradicaatie van bacteriële vaginose tijdens de zwangerschap, vergeleken met placebo of geen behandeling (Peto OR 0,21, 95%-BI 0,18-0,24).<sup>432</sup> Antibiotica gebruikt tijdens de interventie waren: orale metronidazole (vier RCT's), orale metronidazole met erythromycine (één RCT), amoxicilline (één RCT), vaginale metronidazolecrème (één RCT) en intravaginale clindamycinecrème (drie RCTs). Er werd geen significant verschil in vroeggeboorte (voor 37, 34 en/of 32 weken) of perinatale dood geobserveerd in beide groepen. Er werd wel een reductie van PPRM gezien bij antibioticatherapie (drie RCTs, N=562 vrouwen, Peto OR 0,32, 95%-BI 0,15-0,67). Er was geen verschil in maternelle neveneffecten in de behandelings- of de controlegroep. Er was geen evidentie dat behandeling een invloed had op het risico op een volgende preterm geboorte (vijf RCT's, N=622 vrouwen, OR 0,83; 95%-BI 0,59-1,17). De meeste vrouwen in deze studies hadden geen symptomen van bacteriële vaginose, omdat symptomatische vrouwen behandeld en bijgevolg geëxcludeerd werden.

Ook de laatste update van de systematische review die 21 studies van goede kwaliteit includeerde (N=7847 vrouwen), concludeerde dat antibioticatherapie effectief was voor de eradicaatie van bacteriële vaginose tijdens de zwangerschap (gemiddelde risk ratio (RR) 0,42; 95%-BI 0,31-0,56; tien trials, 4403 vrouwen; random-effects,  $T^2=0,19$ ,  $I^2=91\%$ ). Antibiotica gaf ook een vermindering in risico op een laattijdige miskraam (RR 0,20; 95%-BI 0,05-0,76; twee studies, 1270 vrouwen, fixed-effect,  $I^2=0\%$ ). Het risico op preterm geboorte was niet significant verminderd.<sup>433</sup>

### 6.7.6. Wat te doen bij een chlamydia-infectie?

---

#### Aanbeveling

Geef bij een symptomatische chlamydia-infectie tijdens de zwangerschap gedurende 7 dagen amoxicilline 3 x 500 mg/d. (Grade 1A)

---

#### Toelichting

Amoxicilline lijkt een aanvaardbaar alternatief te zijn in de behandeling van een genitale chlamydia-infectie tijdens de zwangerschap vergeleken met erythromycine. Clindamycine en azithromycine kunnen worden overwogen wanneer erythromycine en amoxicilline gecontra-indiceerd zijn of niet getolereerd worden.<sup>434</sup> Alle drie zijn effectieve opties.

Voor zwangere vrouwen worden erythromycine (2 g per dag in vier giften gedurende 7 dagen of 1 g per dag in twee giften gedurende 14 dagen), amoxicilline (1,5 g per dag in 3 giften gedurende 7 dagen) of azithromycine (1 g eenmalig) voorgesteld als mogelijke behandelingen. Voor erythromycine bestaan er vermoedens van verhoogd risico van cardiovasculaire afwijkingen bij de foetus bij toediening in het begin van de zwangerschap; voor azithromycine zijn er maar zeer weinig gegevens over gebruik gedurende de zwangerschap.<sup>435</sup> Om deze redenen gaat de voorkeur uit naar amoxicilline.

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op een Cochrane systematische review en getoetst aan de Belgische context via de Folia Farmacotherapeutica.

In een Cochrane review met 11 studies van goede kwaliteit bleek amoxicilline even effectief als erythromycine in het bereiken van microbiologische genezing (odds ratio 0,54; 95%-BI 0,28-1,02).<sup>436</sup> Amoxicilline werd beter getolereerd dan erythromycine (odds ratio 0,16; 95%-BI 0,09-0,30). Clindamycine en azithromycine waren ook effectief, hoewel het aantal geïncludeerde vrouwen erg klein was in deze studies.

### 6.8. Wat is het belang van de bespreking van borstvoeding in de loop van de zwangerschap?

---

#### Aanbeveling

Geef desgewenst tijdens de zwangerschap borstvoedingseducatie. (Grade 2B)

---

#### Toelichting

Indien gewenst, kan de keuze omtrent borstvoeding besproken worden tijdens een consult. Men kan hiervoor doorsturen naar een raadpleging bij de vroedvrouw.

Borstvoedingsinitiatie en, in sommige gevallen, de duur van het borstvoeden kunnen worden verbeterd door prenatale borstvoedingseducatie. Dit effect wordt vooral verkregen wanneer de educatie interactief en in kleine informele groepen gebeurt. Verder blijken ook prenatale peer counseling, een prenatale borstvoedingsconsultatie en formele borstvoedingseducatie tijdens de zwangerschap effectief te zijn om de borstvoedingsduur te verhogen.



### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op systematische reviews en RCT's<sup>437</sup>, en Cochrane systematische reviews.

Een Cochrane systematische review onderzocht interventies die tot doel hadden vrouwen aan te moedigen tot borstvoeden.<sup>438</sup> De effectiviteit van deze interventies werd gemeten aan de hand van wijzigingen in het aantal vrouwen dat startte met borstvoeding. Andere effecten van deze interventies werden eveneens gerapporteerd. Vijf studies met 582 vrouwen toonden aan dat borstvoedingseducatie een significant effect heeft op het verhogen van de percentages borstvoedingsinitiatie in vergelijking met standaardzorg (RR 1,53; 95%-BI 1,25-1,88). Deze studies evalueerden programma's die in de Verenigde Staten aan vrouwen met een laag inkomen werden gegeven.

Een Health Technology Assessment evalueerde de beschikbare evidentie om de effectiviteit van promotieprogramma's met betrekking tot het verhogen van het aantal vrouwen dat borstvoeding startte, te identificeren.<sup>439</sup> De borstvoedingseducatie werd behandeld in negen RCT's, zeven niet-RCT's en drie prepoststudies. Het resultaat van deze interventie toonde aan dat de impact van het enkel geven van borstvoedingsliteratuur of gecombineerd met een formele, niet-interactieve methode van gezondheidsvoorlichting beperkt is. Kleine informele groepen voor gezondheidsvoorlichting die in de prenatale periode worden gegeven, kunnen effectief zijn in het verhogen van de percentages borstvoedingsinitiatie en in sommige gevallen het verhogen van de duur van de borstvoeding bij vrouwen van verschillende sociaaleconomische en etnische groepen.

Eén Cochrane systematische review met 14 RCT's en 6932 zwangeren uit ontwikkelde landen zoals de Verenigde Staten, Canada, het Verenigd Koninkrijk en Australië onderzocht het effect van verschillende vormen van prenatale borstvoedingseducatie op de initiatiepercentages van borstvoeding en op de duur van de borstvoedingsperiode.<sup>440</sup> Peer counseling, een lactatieconsultatie en formele borstvoedingseducatie tijdens de zwangerschap lijken de borstvoedingsduur te verhogen. Peer counseling blijkt ook beter voor de initiatie van borstvoeding dan standaardzorg. De meerderheid van de geïncludeerde studies was echter van slechte kwaliteit en de effecten van borstvoedingseducatie waren redelijk klein. Hierdoor is het niet opportuun om één bepaalde borstvoedingseducatiemethode aan te bevelen. De resultaten van deze review zijn op enkele studies gebaseerd en er is nood aan goed ontworpen klinische trials met voldoende grote steekproeven.

## 7. BEGELEIDING VAN VEELVOORKOMENDE KLACHTEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

### 7.1. Welke adviezen geven bij misselijkheid en braken?

---

#### Aanbeveling

- Informeer de zwangere dat misselijkheid en braken meestal spontaan verminderen binnen 16 tot 20 weken zwangerschap en dat deze niet geassocieerd zijn met een slechtere zwangerschapsuitkomst. (Grade 1C)
  - Voorzie de patiënte van (extra) informatie over alle vormen van zelfhulp en niet-medicamenteuze behandelingen met betrekking tot misselijkheid en braken. (Grade 1C)
  - Indien de zwangere toch opteert voor medicatie, kunnen H1-antihistaminica veilig worden gebruikt tijdens de zwangerschap. (Grade 1A)
- 

#### Toelichting

Indien de zwangere een medicamenteuze behandeling wenst, dan blijkt er voor de volgende interventies evidentie te zijn:

- **Antihistaminica**

Er is significante reductie in nausea en braken. Ondanks het meer frequent optreden van duizeligheid bij de zwangere die een antihistaminicum neemt, is er geen verhoogd risico op teratogeniciteit.<sup>441</sup> In aanmerking komt meclozine(postafene). Start met 12,5 mg 's avonds tot maximaal 2 dd 12,5 mg.

- **Metoclopramide**

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende het veilig gebruik tijdens de zwangerschap, hoewel de huidige evidentie geen verhoogde associatie met malformaties heeft gerapporteerd.<sup>442</sup> Geef metoclopramide als tweede keuze maximaal 3 dd 10 mg.

Voor alternatieve behandelingen zoals gember en acupunctuur is er slechts beperkte evidentie.<sup>443</sup>

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op systematische reviews, meta-analyses en RCT's<sup>444</sup>, en systematische reviews en reviewartikels<sup>445</sup>. De Belgische context werd geraadpleegd via een Folia Farmacotherapeutica.

Een meta-analyse van 12 RCTs toont aan dat anti-emetica (antihistaminica ±pyridoxine) in vergelijking met placebo of geen behandeling een significante reductie geven van de nausea in de behandelde groep (Peto OR 0,17; 95%-BI 0,13-0,21). Een andere review toont aan dat antihistaminica veilig zijn in gebruik en geen significant verhoogd risico geven op teratogeniciteit (24 studies, N>200 000; OR 0,76, 95%-BI 0,60-0,94).

De recente Cochrane review onderzocht allerlei interventies (acupunctuur, acupressuur, acustimulatie, gember, kamille, citroenolie, munt olie, vitamine B6 en verschillende anti-emetica).<sup>446</sup> Omwille van de heterogeniteit in de deelnemers, interventies, controlegroepen en onderzoeksuitkomsten konden geen duidelijke bevindingen gepoold worden. De aanbeveling dient niet gewijzigd te worden op basis van deze resultaten.

## 7.2. Wat te doen bij pyrosis?

### Aanbeveling

- Controleer de bloeddruk en de urine op proteïnurie om pyrosis te onderscheiden van epigastrische pijn bij pre-eclampsie. (GPP)
- Informeer de zwangere met pyrosis over algemene adviezen betreffende levensstijl en dieet. (GPP)
- Opteer bij onvoldoende effect van de algemene adviezen voor medicamenteuze symptomatische behandeling met:
  - antacida, (Grade 1A)
  - ranitidine, (Grade 1B)
  - protonpompinhibitor. (Grade 1B)

### Toelichting

Klachten van zure reflux en pyrosis komen tijdens de zwangerschap vaak voor, zeker in het derde trimester. Pyrosis moet worden onderscheiden van epigastrische pijn bij pre-eclampsie. Dit kan gebeuren door controle van de bloeddruk en nazicht van urine op proteïnurie.

Een zwangere met pyrosis moet informatie krijgen over algemene adviezen betreffende levensstijl en dieet: kleine frequente maaltijden met weinig vetrijke voedingsmiddelen, zoveel mogelijk rechtt zitten (zeker na de maaltijd), hoogstand hoofduiteinde bij slapen, losse kleding en vermijden van roken, alcohol, cafeïne en sterke thee.

Indien deze maatregelen onvoldoende effect hebben kan men medicatie overwegen:

- antacida blijken effectief te zijn in het reduceren van zure reflux/pyrosisklachten.<sup>447</sup> Gaviscon is volgens de bijsluiter veilig in gebruik;
- H<sub>2</sub>-receptorantagonisten: ranitidine is effectief in het behandelen van pyrosis, zeker als het twee keer per dag ('s morgens en 's avonds) wordt gegeven. Uit onderzoek blijkt dat H<sub>2</sub>-antihistaminica ook veilig zijn voor gebruik in het eerste trimester en er geen associatie is met malformaties.<sup>448</sup>
- protonpompinhibitor, omeprazole kan ook veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap.<sup>449</sup>

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op RCT's, meta-analyses en observationele studies<sup>450</sup>, en een Cochrane systematische review.

Een RCT vergeleek het effect van een antacidabehandeling in vergelijking met placebo en vond dat 80% van de vrouwen verbetering rapporteerde van de pyrosis binnen het uur in vergelijking met 13% bij de placebogroep.<sup>451</sup>

Twee trials toonden aan dat ranitidine in vergelijking met placebo een significante verbetering gaf van de pyrosis, zeker als het twee keer per dag werd gegeven. In een cohortstudie van 178 vrouwen werd geen verhoogd risico op foetale malformaties vastgesteld bij gebruik van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten in het eerste trimester.<sup>452</sup>

Een meta-analyse (vijf cohortstudies, N=593 infants) over het veilig gebruik van protonpompinhibitoren zoals omeprazole toonde geen associatie tussen blootstelling aan protonpompinhibitoren en foetale malformaties.<sup>453</sup>

### 7.3. Welke adviezen geven bij obstipatie?

---

#### Aanbeveling

Geef de zwangere met obstipatie informatie over een aangepast dieet. (Grade 1A)

---

#### Toelichting

Een zwangere met obstipatie moet informatie krijgen betreffende dieet met vezel- en zemelen-supplementen. Indien vezelsupplementen niet helpen, kan een laxativum voorgeschreven worden. Een stimulerend laxativum blijkt meer effectief te zijn dan een zwelmiddel, maar kan wel meer last geven van abdominale pijn en diarree.<sup>454</sup>

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een Cochrane review.

Een systematische review van twee RCT's toont aan dat het gebruik van vezelsupplementen een significant hogere stoelgangsfrequentie geeft in vergelijking met niets doen (OR 0,18 95%-BI 0,05-0,67). En indien vezels niet helpen, zijn stimulerende laxativa meer effectief dan zwelmiddelen (OR 0,30; 95%-BI 0,14-0,61). Er werd geen evidentie gevonden over de effectiviteit of veiligheid van de osmotische laxativa tijdens de zwangerschap.<sup>455</sup>

### 7.4. Wat te doen bij hemorroiden?

---

#### Aanbeveling

- Geef dieetadvies bij zwangeren die last hebben van hemorroiden. (GPP)
  - Schrijf zo nodig een aambeien crème voor als de klachten te hinderlijk blijven. (GPP)
- 

#### Toelichting

Geef dieetadvies (o.a. verhogen van voedingsvezels). Enkel indien de klachten te hinderlijk blijken, kan men aambeien crème of orale medicatie voorschrijven en in extreme gevallen heelkundige ingrepen.

In extreme gevallen, zoals getromboseerde en gangreneuze hemorroïde, kan heelkunde onder lokale verdoving nodig zijn. Uit onderzoek blijkt dat dit veilig en effectief is.<sup>456</sup>

#### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die gebaseerd is op studies en één RCT.<sup>457</sup>

Er is geen evidentie betreffende de effectiviteit en de veiligheid van de lokale behandelingen.<sup>458</sup>

Er is één RCT over orale medicatie (hydroxyethylrutoside) met een goede effectiviteit en zonder significante verschillen in bijwerkingen of foetale outcome tussen de behandelde groep en de placebogroep.<sup>459</sup>

Eén studie toont dat een hemorroïdectomie onder lokale anesthesie een onmiddellijke pijnverlichting geeft bij de vrouwen zonder foetale complicaties die gerelateerd zijn met deze ingreep.<sup>460</sup>

## 7.5. Welke adviezen geven bij kuitkrampen?

### Aanbeveling

Adviseer de zwangere regelmatig stretchoefeningen te doen. Indien de krampen te hinderlijk blijven, kan een proeftherapie met magnesium gegeven worden. (GPP)

### Toelichting

Veel zwangeren hebben last van spierkrampen in de kuiten en de voeten en deze kunnen vooral 's nachts zeer hinderlijk zijn. Zij komen meer voor naarmate de zwangerschap vordert. Bij optreden van krampen worden in de eerste plaats massage en passieve stretching van de gecontraheerde spier geadviseerd. Regelmatig stretchen van de kuitspieren, 3 x per dag of telkens voor het slapengaan, kan krampen voorkomen.<sup>461</sup>

### Basis van de aanbeveling

Dit is gebaseerd op een Cochrane systematische review<sup>462</sup> en een reviewartikel<sup>463</sup>. Uit onderzoek blijkt dat de orale toediening van calcium, multivitaminen en minerale supplementen geen effect heeft op de frequentie en intensiteit van kuitkrampen. Magnesium zou mogelijk een lichte verbetering kunnen geven maar de evidentie is zwak.<sup>464,465</sup>

## 7.6. Welke aanpak adviseren bij varices?

### Aanbeveling

Adviseer de zwangere dat varices vaak voorkomen tijdens de zwangerschap, geen problemen geven en dat steunkousen de klachten doen verminderen. (Grade 1A)

### Toelichting

Varices en enkeloedeem komen vaak voor tijdens de zwangerschap. Ze kunnen klachten geven van jeuk, pijn en zwaartegevoel in de onderste ledematen, nachtkrampen en paresthesieën.

Adviseer de zwangere dat varices vaak voorkomen tijdens de zwangerschap en geen problemen geven. Steunkousen (klasse 1 en 2) kunnen de klachten van varices doen verminderen, maar zij kunnen het ontstaan niet voorkomen.<sup>466</sup>

Een orale behandeling met venotropica wordt afgeraden omdat men onvoldoende gegevens heeft over het veilig gebruik tijdens de zwangerschap.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die gebaseerd is op een systematische review en RCT's<sup>467</sup>.

Eén RCT onderzocht het gebruik van rutoside caps gedurende acht weken tijdens het derde trimester in vergelijking met placebo. Er was een significante subjectieve verbetering van de klachten op 36 weken maar er werden geen gegevens verzameld betreffende veiligheid en bijwerkingen van gebruik.<sup>468</sup>

## 7.7. Welk beleid voeren bij vaginaal bloedverlies?

### Aanbeveling

- Stuur door bij spoedeisende situaties (Extra-Uteriene Graviditeit (EUG) en instabiele patiënte) en bij vaginale bloeding vanaf 20 weken. (Grade 1C)
- Bij een stabiele patiënte met vaginaal bloedverlies zonder EUG en met aanwezige foetale harttonen voor 20 weken zwangerschap wordt een afwachtend beleid aangeraden. Informeer de patiënte over de kansen op miskraam/intacte zwangerschap. Bespreek de mogelijkheid tot echografie. (GPP)
- Indien de patiënte een afwachtend beleid verkiest of wanneer echografie nog niet nuttig is, overweeg seriële opvolging van serumbepaling van beta-hCG. (Grade 1C)

### Toelichting

Bloedingen in het eerste trimester van de zwangerschap komen voor bij één op vier zwangere vrouwen. Ongeveer de helft van deze zwangerschappen eindigt in een miskraam.<sup>469</sup> In zijn diagnosestelling zal de huisarts in de eerste plaats spoedeisende situaties, zoals levensbedreigend bloedverlies en een EUG, uitsluiten.

De risicofactoren voor de ontwikkeling van een EUG zijn:

- zwangerschap met aanwezigheid van een Intra-Uterien Device (IUD),
- voorgeschiedenis van pelvic inflammatory disease,
- voorgeschiedenis van een ectopische zwangerschap,
- voorgeschiedenis van tubachirurgie,
- IVF,
- infertiliteit,
- diethylstilbestrol (DES)-gebruik door de moeder.

Men doet een klinisch onderzoek ter uitsluiting van een EUG en een speculumonderzoek ter differentiatie van de herkomst van het bloedverlies: komt het bloedverlies uit het ostium of heeft het een andere herkomst zoals vaginitis, trauma, cervicale kanker of poliep? Foetale harttonen beluisteren is mogelijk vanaf 10 à 11 weken zwangerschap.

Een afwachtende houding kan plaatsvinden indien foetale harttonen aanwezig zijn, de patiënte stabiel is en geen tekenen heeft van een EUG. Men geeft de patiënte uitleg dat de kans op een intacte zwangerschap of een miskraam ongeveer 50% is. Bedrust ter preventie van een dreigend miskraam is nog niet grondig onderzocht.<sup>470</sup> De huisarts bespreekt met de vrouw de mogelijkheid van een echoscopie. Dit kan informatie geven over het al dan niet intact zijn van de zwangerschap.<sup>471</sup> Indien een echoscopie nog niet nuttig is (amenorroeduur van minder dan 6 weken) of de vrouw een afwachtend beleid wenst, kan een seriële opvolging van het beta-hCG informatie geven over het verdere verloop van de zwangerschap.<sup>472</sup>

We raden aan om bloedverlies in de tweede helft van de zwangerschap (vanaf 20 weken) door de tweede lijn te laten opvolgen. Op dat moment kunnen bloedingen het gevolg zijn van zwangerschapscomplicaties zoals placentaloslatting, dreigende ontsluiting en vroeggeboorte.

### Basis van de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NHG-richtlijn Miskraam, een reviewartikel en een Cochrane systematische review.

Slechts twee studies met in totaal 84 vrouwen onderzochten het effect van bedrust bij een dreigend miskraam. Er was geen significant verschil tussen de groep met bedrust en de groep zonder bedrust met betrekking tot het krijgen van een miskraam (RR 1,54; 95%-BI 0,92-2,56).<sup>473</sup>

Bij een amenorroe duur van meer dan 6 weken kan echoscopie informatie verschaffen over de prognose van de afloop van de zwangerschap. Wordt intra-uterien een intacte vrucht aangetroffen, dat wil zeggen een vrucht met kloppend hartje, dan is de kans dat de zwangerschap intact blijft 95%.<sup>474</sup>

Het beta-hCG kan worden gebruikt ter opvolging van een zwangere met bloedverlies in het eerste trimester ter bevestiging en identificatie van een normaal verlopende versus een abnormaal verlopende zwangerschap. Het beta-hCG is in het serum detecteerbaar vanaf dag 23 van de cyclus of 8-9 na de ovulatie. Bij een normaal verlopende zwangerschap zal het beta-hCG de eerste 8 weken van de zwangerschap elke 2 dagen verdubbelen in hoeveelheid en is dit een indicator voor een normaal verlopende zwangerschap.

## 7.8. Wat is bekkeninstabiliteit en wat te adviseren?

### Aanbeveling

Adviseer de zwangere specifieke oefeningen via een kinesist of fysiotherapeute die gespecialiseerd is in bekkeninstabiliteit. (Grade 1B)

### Toelichting

Bekkenpijnen (symfyssidisfunctie) wordt beschreven als pijn en discomfort in de pelvis met soms uitstralende pijn naar de bovenbenen en het perineum. De klachten kunnen variëren van mild discomfort tot ernstige, invaliderende pijn. De incidentie van symfyssidisfunctie varieert in de literatuur van 0,03 % tot 3%. Bekkenpijnen komen bij 9% van de zwangeren voor in het eerste trimester tot 44 en 45% in het tweede en derde trimester.<sup>475</sup>

### Basis van de aanbeveling

Dit is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op twee studies<sup>476</sup>, en een Cochrane systematische review<sup>477</sup> die vier RCT's includeerde die het effect van interventies op bekkenpijn onderzochten.

Er is evidentie van matige kwaliteit dat specifieke oefeningen voor bekkeninstabiliteit de bekkenpijn meer reduceert in vergelijking met de routine prenatale zorg. Er is beperkte evidentie dat het simultaan dragen van een bekkengordel de pijn nog meer reduceert, maar geen effect heeft op het functioneren. Tevens blijkt uit deze trials dat acupunctuur een gunstig effect heeft op bekkenpijn dat zelfs meer uitgesproken is dan oefeningen.<sup>478</sup>

## 7.9. Welke adviezen geven bij rugpijn?

### Aanbeveling

Adviseer de zwangere te zwemmen, massage toe te passen of rugschool te volgen (individueel of in groep). (Grade 1B)

### **Toelichting**

Rugpijn komt regelmatig voor tijdens de zwangerschap (35 tot 61%) en kan een ernstige weerslag hebben op de dagelijkse activiteiten van de zwangere, zeker in het derde trimester.<sup>479</sup> Men kan de zwangere aanraden te gaan zwemmen, massage toe te passen of rugschool te volgen (individueel of in groep).<sup>480</sup> Deze interventies kunnen de rugklachten verbeteren.

### **Basis van de aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een systematische review, RCT's en observationele studies.<sup>481</sup>

De systematische review onderzocht drie RCT's die watergymnastiek vergeleek met placebo, Ozzlo-kussens met standaardkussens en acupunctuur met fysiotherapie voor rugpijn tijdens de zwangerschap.<sup>482</sup> Vrouwen die watergymnastiek volgden, hadden minder ziekteverzuim in vergelijking met vrouwen zonder specifieke interventie (OR 0,38, 95%-BI 0,16-0,88). Speciale kussens waren effectiever in het verminderen van de rugpijn en bevorderen van de slaap bij vrouwen die 36 weken of meer zwanger waren in vergelijking met standaardkussens (OR 0,32, 95%-BI 0,18-0,58 voor vermindering van rugpijn; OR 0,35, 95%-BI 0,20-0,62 voor slaap). In de derde RCT hielpen tien acupunctuursessies beter in vergelijking met tien groepsessies fysiotherapie bij vrouwen die voor hun 32 weken rugpijn ontwikkelden (OR 6,58, 95%-BI 1,00-43,16).

Eén RCT toonde aan dat deelname van de zwangere aan watergymnastiek minder dagen werkverlet gaf in vergelijking met de controlegroep. Een andere RCT vergeleek het effect van massage met relaxatietherapie en toonde aan dat massage een significante verbetering gaf van de pijnscore in vergelijking met de relaxatiegroep. Een derde RCT onderzocht het effect van individuele rugschool/groepsessies en de routinezorg. De zwangere die individueel of in groep rugschool volgde, vertoonde een significante verbetering van de rug- en bekkenpijn in vergelijking met de controlegroep.<sup>483</sup>

## **7.10. Wat te doen bij het carpaletunnelsyndroom?**

---

### **Aanbeveling**

**Raad een conservatief beleid aan bij het carpaletunnelsyndroom tijdens de zwangerschap. (Grade 2C)**

---

### **Toelichting**

Het carpaletunnelsyndroom komt vaak voor tijdens de zwangerschap (21 tot 62%).<sup>484</sup>

Er is een gebrek aan onderzoek naar een effectieve behandeling van het carpaletunnelsyndroom.

Het hoogste evidentieniveau zijn enkele case reports die interventies, zoals een pols spalk al dan niet met injectie corticosteroïd en xylocaine, aanraden. Deze studies zijn van slechte kwaliteit.

### **Basis van aanbeveling**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die zich baseert op een reviewartikel en observationele studies.<sup>485</sup>



## SAMENWERKING TUSSEN HUISARTS EN VROEDVROUW/GYNAECOLOOG

Huisartsen en vroedvrouwen (en gynaecologen) streven naar een respectvolle samenwerking met erkenning van elkaars expertise voor een optimale zorg voor de zwangere en het (ongeboren) kind in de eerste lijn. Op dit moment bestaan er lokale initiatieven, maar een echte eerstelijnsorganisatie en een samenwerking tussen eerste en tweede lijn in verband met zwangerschapsopvolging zou idealer en optimaler kunnen zijn.

Vanuit de Nederlandse richtlijn stellen we vast dat hulpverleners elkaar versterken in de eerste lijn en daardoor de meeste problemen (gezamenlijk) kunnen oplossen. Het is noodzakelijk dat zij elkaar laagdrempelig consulteren en informeren over relevante medische en psychosociale zaken en zo mogelijk een afstelling hebben op relevante richtlijnen. In Nederland bestaat er een Verloskundige Indicatielijst (VIL) voor vroedkundigen. Het uitgangspunt in Nederland is dat het beleid wordt vastgesteld in samenspraak met de vrouw en dat zij toestemming heeft gegeven voor informatie-uitwisseling tussen huisarts en vroedvrouw/gynaecoloog. In uitzonderingsgevallen kan die toestemming verondersteld worden in het kader van een goede zorgverlening.

In Nederland heeft de verloskundige de regie over de begeleiding van de zwangerschap, de bevalling en het kraambed. Ze is ook het eerste aanspreekpunt voor kraamhulp en ze kan doorverwijzen naar de tweede lijn. De huisarts heeft tijdens de zwangerschap en het kraambed regie over niet-zwangerschapgerelateerde medische zaken en verwijzingen naar andere hulpverleners. Beide houden elkaar op de hoogte via de zwangerschapskaart of via laagdrempelig overleg en het medisch dossier.<sup>486</sup>

### Lokale initiatieven en implementatie

Domus Medica heeft voor dit doeleinde ook een LOK-pakket (2008) gemaakt, waarbij zowel de aanbeveling kan worden ingeoefend als een zorgpad ontwikkeld kan worden tussen de verschillende disciplines.

Sinds het verschijnen van de eerste versie van de aanbeveling zwangerschap (2006) zijn er in verschillende regio's samenwerkingsverbanden ontstaan op basis van deze richtlijn. Het eerste zorgpad kwam op basis hiervan tot stand in de regio Balen-Mol in 2008. Een eerste evaluatie in de vorm van een Manama-thesis van dit zorgpad gaf nog enkele duidelijke pijnpunten aan: er bestaat matige tot slechte communicatie tussen de hulpverleners, de meerderheid van de respondenten gebruikte het zorgpad geheel of gedeeltelijk, de consultaties bij de huisarts kunnen kwalitatief nog beter volgens de patiënten en de artsen en de meerderheid van de gynaecologen (twee van de drie) vonden het zorgpad een meerwaarde.<sup>487</sup> Uit het Manama-onderzoek van E. Joos (2009) bleek dat het vertrouwen van de gynaecoloog positief beïnvloed wordt door een verwijfsbrief van de huisarts.<sup>488</sup>

Het moederboekje van Kind en Gezin, dat aan de patiënte meegegeven kan worden en als verzamelpunt dient voor de informatie over het verloop van de zwangerschap is een goed instrument. Het voldoet ook aan de noden van de zwangere die er meer in vindt dan louter de medische gegevens.

Vanuit een kwalitatief onderzoek voor een Manama-thesis naar de verwachtingen en de kennis van zwangere vrouwen over zwangerschapsopvolging blijkt dat de meerderheid van de vrouwen een opvolging enkel door de gynaecoloog verkiest en de huisarts ziet als iemand die voornamelijk extra geruststelling kan geven.<sup>489</sup> De belangrijkste reden waarom ze weerstand lijken te hebben tegen een afwisselende opvolging, is het aantal echografieën. Uit de resultaten blijkt dat de meeste vrouwen geruststelling omtrent de zwangerschap, en dan vooral over de gezondheid van het kindje, als zeer belangrijk beschouwen. Geruststelling kan op verschillende manieren bekomen worden, waarbij de zwangere vrouwen de maandelijkse echografie bij de gynaecoloog als belangrijkste beschouwen. De andere manieren zijn een persoonlijke opvolging en voldoende tijd krijgen voor vragen en informatie.

Eind 2010 ging in de regio Deurne-Borgerhout een zorgpad zwangerschapsbegeleiding van start. Vanuit een cross-sectionele studie en een interventieonderzoek in de vorm van een Manama-thesis<sup>490</sup> naar de haalbaarheid van gedeelde zorg in deze regio namen in totaal 101 vrouwen, 90 huisartsen en 13 gynaecologen deel aan het cross-sectionele gedeelte.<sup>491</sup> De bevraging van de vrouwen leert dat slechts 27% weet dat de huisarts aan zwangerschapsbegeleiding doet en dat 49% bij een volgende zwangerschap voor een gedeelde opvolging kiest. Momenteel doet 54% van de huisartsen aan zwangerschapsbegeleiding, voornamelijk vrouwelijke en jongere huisartsen. De meesten vinden zwangerschapsbegeleiding een taak voor de huisarts en de communicatie met de gynaecoloog wordt het minst positief gescoord. De gynaecologen volgen op dit moment minder dan 20% van de zwangere vrouwen gedeeld op. Het vertrouwen in de huisarts scoren ze het minst positief, maar deze score stijgt indien de huisarts de richtlijn Zwangerschapsbegeleiding van Domus Medica volgt. Zowel de huisarts als de gynaecoloog willen zwangerschapsbegeleiding uitbouwen dankzij het zorgpad.

Naar aanleiding van de opstart van een regionaal zorgpad zwangerschapsbegeleiding werd in twee opleidingspraktijken nagegaan of vrouwen beter geïnformeerd kunnen worden over gedeelde zwangerschapsbegeleiding via een interventieonderzoek.<sup>492</sup> Ook werd onderzocht of de introductie van het zorgpad in beide praktijken met succes geconcretiseerd kon worden. In dit praktijkproject gebeurde een interventieonderzoek in twee praktijken met een voor-en nameting waarbij in totaal 197 vrouwen werden bevroegd. De interventie betrof het ophangen van een poster in de wachtkamer en het zichtbaar opstellen van de zwangerschapsmap. Daarnaast werden de zwangerschapsdossiers voor en na de introductie van het zorgpad geanalyseerd.

Ondanks de interventie bleef nog meer dan de helft van de vrouwen niet geïnformeerd over de mogelijkheid tot gedeelde zwangerschapsopvolging, maar er was wel een significante verbetering na slechts zes maanden.

Beide praktijken kenden een succesvolle introductie van het zorgpad met in Deurne-Zuid een stijging van 44% van de vrouwen die opteerden voor een gedeelde opvolging en in Deurne-Noord een correctere opvolging van het protocol en het minder medicaliseren van de zwangerschap.

Bij de introductie van een zorgpad zwangerschapsbegeleiding is het belangrijk om de doelgroep hierover te informeren. Een poster en het zichtbaar opstellen van de zwangerschapsmap zijn hiervoor geschikt.

Vanuit een exploratief kwalitatief onderzoek in de vorm van een Manama-thesis naar samenwerking tussen gynaecoloog en huisarts blijkt dat beide partijen bereid zijn om samen te werken en dat de huisarts zeker een rol heeft in de zwangerschapsopvolging.<sup>493</sup> Men ziet de voordelen van de gedeelde zwangerschapsopvolging zoals het feit dat de huisarts de patiënte beter kent op sociaal, psychologisch en medisch vlak. De barrières die een goede samenwerking verhinderen zijn: gebrekkige communicatie, afwezigheid van een richtlijn die door beide partijen gebruikt wordt, concurrentiegevoel tussen eerste en tweede lijn en onderwaardering van de huisarts.

Uit een kwalitatief onderzoek in de vorm van een Manama-thesis naar het optimaliseren van zwangerschapsbegeleiding in de huisartsenpraktijk blijkt dat de meerderheid van de zwangere vrouwen niet weet dat ze ook bij hun huisarts terecht kunnen voor zwangerschapsbegeleiding.<sup>494</sup> Huisartsen dienen dus meer kenbaar te maken dat ze aan zwangerschapsopvolging doen. Echografie en doptone is voor de meeste vrouwen een zeer belangrijke bron voor geruststelling; het is dus aangeraden dat huisartsen ten minste een doptone aanschaffen. Artsen moeten bovendien hun kennis voldoende bijschaven en de psychosociale dimensie in gedachte houden. Daarnaast dient er een betere communicatie te gebeuren tussen hulpverleners.

Er zijn meer samenwerkingsinitiatieven noodzakelijk, alsook een goede afbakening en taakomschrijving van iedere hulpverlener (in het bijzonder: vroedvrouw, huisarts en gynaecoloog). In de lokale Masterthesisonderzoeken waren geen vroedvrouwen betrokken, waardoor dit enkel een beeld creëert over de samenwerking tussen eerste en tweedelijnsartsen. Tevens zijn er zeker nog verbetermogelijkheden wat de communicatie en informatiedoorstroom naar de hulpverlener betreft en het informeren van de patiënte. Een multidisciplinaire richtlijn waar alle betrokken hulpverleners achterstaan en aan meewerken, kan de samenwerking in de hand werken.

## KERNBOODSCHAPPEN

---

### DIAGNOSE VAN EEN ZWANGERSCHAP

---

#### Hoe wordt de duur van een zwangerschap berekend?

- De berekening van de zwangerschapsduur gebeurt het nauwkeurigst door de bepaling van de kruin-romplengte tijdens een vroege echografie (tussen 10 weken en 13 weken en 6 dagen). (Grade 1A)
- De zwangerschapsduur kan worden berekend door de minder nauwkeurige Late Menstrual Period (LMP). (Grade 2C)

#### Welke labotesten worden aanbevolen voor diagnose?

- Een hCG-bepaling in de urine is een snelle en voldoende betrouwbare methode om een zwangerschap vast te stellen. (Grade 2C)
- Overweeg (serum) hCG enkel bij twijfelachtig of onverwacht negatief urine hCG-resultaat. (Grade 2C)
- Bepaal (serum) hCG om een vroege zwangerschap op te sporen en vroege zwangerschapscomplicaties te identificeren (zoals: spontane abortus, Extra-Uteriene Graviditeit (EUG),...). (Grade 1B)

---

### BEVRAGING TIJDENS EEN EERSTE CONSULT

---

#### Moet de voorgeschiedenis bevestigd te worden?

- Bevestigd:
  - (relevante) medische, gynaecologische, obstetrische en psychiatrische voorgeschiedenis, (GPP)
  - immuniteit voor toxoplasmose, rubella en varicella, (GPP)
  - voorkomen van congenitale aandoeningen in de familie (tot derde graad). (GPP)
- Wees bedacht op bepaalde genetische aandoeningen die ook etnisch bepaald zijn. (GPP)

#### Welke risicofactoren bevestigen tijdens het eerste zwangerschapsconsult?

- Bevestigd risicofactoren in verband met het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie: (Grade 1B)
  - leeftijd van 40 jaar of ouder,
  - nullipariteit,
  - zwangerschapsinterval van méér dan tien jaar,
  - familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie,
  - voorgeschiedenis van pre-eclampsie,
  - BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of meer,
  - voorafbestaande hypertensie,
  - voorafbestaande nierziekte,
  - meerlingzwangerschap.
- Bevestigd risicofactoren die samengaan met een verhoogde kans op zwangerschapsdiabetes: (GPP)
  - obesitas,
  - gevorderde maternale leeftijd,

- familiale voorgeschiedenis van diabetes,
- voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes,
- kind met geboortegewicht >4500 g,
- origine uit etnische minderheden,
- sterke gewichtstoename tijdens jonge volwassenheid,
- roken.
- Risicofactoren ter detectie van vroegtijdige geboorte moeten niet systematisch bevestigd worden. (Grade 2C)
- Wees alert voor een groter risico op complicaties bij een leeftijd van de zwangere onder de 20 of boven 40 jaar. (Grade 1C)
- Identificeer zwangere vrouwen die genitale mutilatie hebben ondergaan zo vroeg mogelijk in de prenatale zorg door dit voorzichtig na te vragen. Prenataal onderzoek zal het mogelijk maken de intrapartale zorg te plannen. (GPP)

### Welke risico's omtrent levensstijl bevragen en wat is het advies ?

- Bevestig:
  - het soort werk om een potentieel verhoogd risico (op complicaties) ten gevolge van werk-gerelateerde blootstelling te identificeren, (Grade 1C)
  - rookstatus, (GPP)
  - gebruik van alcohol, (GPP)
  - gebruik van medicatie. (GPP)
- Geef volgende adviezen in verband met rookstop:
  - benadruk de risico's van roken voor het ongeboren kind en de mogelijke gevolgen van passief roken, (Grade 1A)
  - benadruk de voordelen van stoppen en verminderen in eender welk stadium van de zwangerschap, (Grade 1A)
  - blijf de rookstatus tijdens de gehele zwangerschap en zelfs erna bevragen en blijf advies en ondersteuning geven. (GPP)
- Geef volgende adviezen in verband met alcohol:
  - ontraad alcohol gedurende de hele zwangerschap. (Grade 2C)
- Geef volgende adviezen in verband met cannabisgebruik:
  - adviseer vrouwen geen cannabis te gebruiken tijdens de zwangerschap. (Grade 1B)

### Hoe ervaart de vrouw haar zwangerschap?

- Peil naar de emoties rond de zwangerschap. (GPP)
- Stel bij het eerste contact twee vragen om een mogelijke depressie te identificeren. (GPP)
- Na het identificeren van een mogelijke depressie moet verdere oppuntstelling overwogen worden. (Grade 1C)
- Wees alert op symptomen of tekens van huiselijk geweld. (Grade 1C)

---

## ONDERZOEKEN TIJDENS EEN EERSTE CONSULT

---

### Welke klinische onderzoeken tijdens het eerste consult?

- Bepaal de Body Mass Index (BMI) tijdens het eerste consult om risicozwangerschappen te identificeren. (Grade 1B)

- Meet de bloeddruk tijdens het eerste consult. (Grade 1B)
- Het routinematig uitvoeren van een vaginaal onderzoek tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden. (Grade 1A)

### **Welke labo-onderzoeken tijdens het eerste consult?**

#### **Hoe worden de bloedgroep en antistoffen bepaald tijdens de zwangerschap**

- Bepaal bij de eerste bloedafname de bloedgroep en de resusfactor indien die bij aanvang van de zwangerschap niet gekend zijn. Bepaal altijd de irreguliere antistoffen (indirecte coombs). (Grade 1B)
- Wanneer een negatief resultaat werd bekomen, bepaal rond 28 weken opnieuw de irreguliere antistoffen (onafhankelijk van hun resusstatus). (Grade 2C)

#### **Hoe wordt gescreend naar anemie en wat is het beleid?**

- Screen naar anemie door een Hb-bepaling in het eerste trimester bij de eerste bloedafname. (Grade 1B)
- Overweeg om ferritine, MCV, MCH en MCHC mee te bepalen. (GPP)
- Herhaal deze Hb-bepaling bij de tweede bloedafname. (Grade 1B)
- Bepaal ferritine bij een Hb-waarde van <11 mg/dl. (GPP)
- Behandel een verlaagd ferritine met ijzersuppletie en controleer het Hb-gehalte na 4 weken. (Grade 1A)
- Extreem lage Hb-waarden van minder dan 8,5 mg/dl dienen onmiddellijk verder oorzakelijk geëvalueerd te worden. (GPP)

#### **Is screening naar hemoglobinoopathiën aanbevolen?**

- Screening naar hemoglobinoopathiën is enkel aan te bevelen bij etnische groepen met een hoge prevalentie hiervoor. (GPP)

#### **Screenen naar voorafbestaande diabetes?**

- Overweeg bij aanwezigheid van risicofactoren screening op voorafbestaande diabetes door middel van een nuchtere glycemiebepaling bij aanvang van de zwangerschap. (GPP)

### **Welke infecties opsporen bij aanvang van de zwangerschap?**

#### **Opsporen van asymptomatische bacteriurie (ASB)**

- Screen naar asymptomatische bacteriurie (ASB) en gebruik hiervoor cultuur op midstroom-urine. (Grade 1B)

#### **Screenen naar seksueel overdraagbare infecties (SOI)**

- Screen naar hepatitis B-virus (HBV) met behulp van HbsAg in serum, indien de immuunstatus niet gekend of negatief is. (Grade 1A)
- Screen naar hiv door bepaling van hiv-antilichamen in serum. (Grade 1A)
- Screen naar syfilis door bepaling van TPHA in serum. (Grade 1B)
- Screen niet routinematig naar chlamydia. (Grade 1C)

#### **Screenen naar andere infecties**

- Screen naar rubella-immuniteit door IgG-bepaling. (Grade 1B)

- Routinematige screening naar toxoplasmose wordt niet aangeraden. (*Grade 1B*)
- Indien de immunestatus voor toxoplasmose en rubella (IgG) gekend en positief zijn, dient deze test niet herhaald te worden bij de eerste bloedafname. (*GPP*)
- Screen naar toxoplasmose door IgG- en IgM-bepaling indien de immunestatus nog niet gekend is. (*GPP*)
- Screen niet routinematig naar cytomegalovirus (CMV) (*Grade 1B*) en hepatitis C (*Grade 1C*).

---

## ACTIEVE OPVOLGING VAN DE ZWANGERSCHAP

---

### Hoe gebeurt een prenatale screening?

#### Welke aandoeningen opsporen?

- Geef de zwangere vrouw (en haar partner) informatie over de mogelijkheid om structurele afwijkingen bij de foetus op te sporen. (*GPP*)
- Bespreek de mogelijkheid voor prenatale screening op trisomie 13, 18 en 21 (downsyndroom) op het einde van het eerste trimester. (*GPP*)

#### Welke onderzoeken zijn nodig voor prenatale screening?

- Verwijs de zwangere voor een echografie tussen 11 en 14 weken voor nekplooiemeting. Bepaal op dat moment vrij bèta hCG en PAPP-A in het serum. (*Grade 1B*)
- Informeer de zwangere over de niet-invasieve prenatale test (NIPT). (*Grade 2C*)

#### Hoe de resultaten uitleggen aan de zwangere?

- Bespreek dat het resultaat van de prenatale screening in het eerste trimester een kansberekening betreft en het risico op de aanwezigheid van trisomie waaronder het downsyndroom uitdrukt. (*GPP*)
- Bespreek dat bij een combinatietest de screening positief is bij een kans gelijk of groter dan 1 op 250. (*GPP*)
- Toets of het resultaat begrepen wordt. (*GPP*)

#### Hoe screenen naar zwangerschapsdiabetes en wat te doen bij een positief resultaat?

- Screen iedere zwangere (zonder voorafbekende diabetes mellitus) door een glucosechallengetest met 50 g glucose op 24 weken bij elke zwangere die een normale glucosewaarde had bij aanvang van de zwangerschap. De test is afwijkend bij een glucosewaarde van 140 mg/dl of meer. (*GPP*)
- Spoor geen glucose in de urine op tijdens de zwangerschap. (*Grade 1B*)
- Confirmeer na een afwijkende challengetest de diagnose van zwangerschapsdiabetes met behulp van een diagnostische test: 3 uur 100 g of 2 uur 75 g OGTT. (*GPP*)
- Overweeg om deze test te vervroegen bij zwangeren die in een vorige zwangerschap diabetes hebben gehad of die bij de eerste bloedname een gestoorde nuchtere glycemie (van  $\geq 100$  mg/dl maar  $< 126$  mg/dl) hebben. (*GPP*)

#### Hoe hypertensie en pre-eclampsie opsporen?

##### Moet men bij ieder consult de bloeddruk meten?

- Meet de bloeddruk bij elk prenataal consult. (*Grade 1C*)

**Wat is het belang van het opsporen van de proteïnurie en hoe frequent gebeurt dit?**

- Bepaal bij elke prenatale controle proteïnurie om tijdig pre-eclampsie op te sporen, met specifieke aandacht voor de zwangeren uit de risicogroepen. (Grade 2C)

**Hoe proteïnurie bepalen?**

- Toon de aanwezigheid van proteïnurie aan via een direct afleesbare dipstickmethode. (Grade 1C)
- Bepaal na twee opeenvolgende resultaten van 2+ op dipstick met een interval van minstens 4 uur proteïnurie via 24 uurs-urinecollectie. (Grade 1C)

**Welke klinische alarmsymptomen wijzen op pre-eclampsie?**

- Raad zwangere vrouwen met risico voor pre-eclampsie aan om contact op te nemen bij hoofdpijn, visusstoornissen zoals lichtflikkeringen en flashes, erge pijn onder de ribben, overgeven en/of opzwellen van handen, gezicht en voeten. (GPP)

**Hoe de foetale groei en ontwikkeling volgen?****Hoe de fundushoogte meten en vanaf wanneer?**

- Meet vanaf 24 weken de fundushoogte op elke consultatie. (Grade 2C)

**Hoe de foetale ligging bepalen en vanaf wanneer?**

- Overweeg vanaf 36 weken de foetale ligging te bepalen door middel van de handgrepen van Leopold. (Grade 2C)

**Wat is de waarde van het bepalen van de harttonen?**

- Spoor zo gewenst bij elk abdominaal onderzoek (vanaf 12 weken) de aanwezigheid van harttonen op via een dopplertoestel. (GPP)

**Welke informatie geven bij verminderde kindsbewegingen?**

- Routinematig tellen van kindsbewegingen wordt niet aangeraden. (Grade 1A)
- Informeer de zwangere (vanaf 28 weken) om bij verminderde (ten aanzien van het eigen beweegpatroon van de baby) of ophouden van de kindsbewegingen op controle te komen. (GPP)

**Kan men screenen op vroegtijdige geboorte?**

- Er bestaan geen goede diagnostische screeningsmethodes om vroegtijdige geboorte te voorspellen. (Grade 1B)

**Welke vaginale infecties actief screenen in de loop van de zwangerschap?****Groep B streptokokken (GBS)**

- Screen naar Groep B streptokokken (GBS) door middel van een vaginale en anorectale wisser tussen zwangerschapsweek 35 en 37. (Grade 2C)

**Aspecifieke infectiescreening**

- Routinematige screening naar aspecifieke vaginale infecties of bacteriële vaginose is niet aangewezen. (Grade 1A)



---

## NIET-MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

---

### Welke praktische adviezen geven in verband met levensstijl?

- Rookstop:
  - benadruk de risico's van roken voor het ongeboren kind en de mogelijke gevolgen van passief roken; (Grade 1A)
  - benadruk de voordelen van stoppen en verminderen in eender welk stadium van de zwangerschap; (Grade 1A)
  - blijf de rookstatus tijdens de gehele zwangerschap en zelfs erna bevragen en blijf advies en ondersteuning geven. (GPP)
- Alcohol:
  - ontraad alcohol gedurende de hele zwangerschap. (Grade 2C)
- Cannabisgebruik:
  - adviseer vrouwen geen cannabis te gebruiken tijdens de zwangerschap. (Grade 1B)

### Welke praktische adviezen geven in verband met voeding?

- Overweeg het ontraden van bepaalde voedingsmiddelen. (Grade 2C)
- Overweeg bepaalde voorzorgsmaatregelen die voedselafhankelijke infecties kunnen voorkomen. (Grade 1C)

### Welke praktische adviezen geven rond de preventie van infecties?

#### Hoe kan de zwangere een infectie met cytomegalovirus (CMV) voorkomen?

- Raad hygiënische maatregelen aan in gezinnen met jonge kinderen. (Grade 2B)

#### Wat moet de zwangere doen die in contact komt met varicella?

- Overweeg bij een niet-gekende of negatieve immuñteitsstatus een serumantistofbepaling. (Grade 2C)

### Welke andere praktische adviezen zijn zinvol?

#### Wat zijn de risico's tijdens reizen met het vliegtuig/de auto?

- Adviseer zwangere vrouwen dat langeafstandsvluchten gepaard gaan met een verhoogd risico op veneuze trombose. (Grade 1C)
- Informeer de zwangere vrouw dat het dragen van goed passende compressiekousen voldoende effectief is om het risico te verminderen. (Grade 1C)
- Informeer zwangere vrouwen over het correct dragen van gordels (i.e. een driepuntsgordel boven en onder de buik, niet overheen). (Grade 1C)

#### Welk advies bij (risicovolle) sporten?

- Geef zwangere vrouwen het advies dat het starten van of het voortzetten van matige fysieke activiteit tijdens de zwangerschap niet geassocieerd is met negatieve gevolgen, maar dat risicovolle activiteiten tijdens de zwangerschap mogelijke gevaren met zich meebrengen. (Grade 1B)

#### Wat zijn de risico's van saunagebruik?

- Ontraad saunabezoek tijdens de zwangerschap. (Grade 2C)

**Wat zijn de risico's tijdens seks?**

- Informeer zwangere vrouwen dat er geen risico's gekend zijn, geassocieerd met seksueel contact tijdens de zwangerschap. (Grade 1C)

**Wat te doen bij een herpesinfectie?**

- Vrouwen met een voorgeschiedenis van genitale herpes dienen ingelicht te worden over de zeer kleine kans op neonatale herpes wanneer ze herpeslaesies hebben tijdens de geboorte. (Grade 1B)

**Wat is het belang van de bespreking van borstvoeding in de loop van de zwangerschap?**

- Geef desgewenst tijdens de zwangerschap borstvoedingseducatie. (Grade 2B)

**Welke adviezen geven bij misselijkheid en braken?**

- Informeer de zwangere dat misselijkheid en braken meestal spontaan verminderen binnen de 16 tot 20 weken zwangerschap en dat deze niet geassocieerd zijn met een slechtere zwangerschapsuitkomst. (Grade 1C)
- Voorzie de patiënte van (extra) informatie over alle vormen van zelfhulp en niet-medicamenteuze behandelingen met betrekking tot misselijkheid en braken. (Grade 1C)

**Wat te doen bij pyrosis?**

- Controleer de bloeddruk en de urine op proteïnurie om pyrosis te onderscheiden van epigastrische pijn bij pre-eclampsie. (GPP)
- Informeer de zwangere met pyrosis over algemene adviezen betreffende levensstijl en dieet. (GPP)

**Welke adviezen geven bij obstipatie?**

- Geef de zwangere met obstipatie informatie over een aangepast dieet. (Grade 1A)

**Wat te doen bij hemorroïden?**

- Geef dieetadvies bij zwangeren die last hebben van hemorroïden. (GPP)

**Welke adviezen bij kuitkrampen?**

- Adviseer de zwangere regelmatig stretchoefeningen te doen. (GPP)

**Welke aanpak adviseren bij varices?**

- Adviseer de zwangere dat varices vaak voorkomen tijdens de zwangerschap, geen problemen geven en dat steunkousen de klachten doen verminderen. (Grade 1A)

**Wat is bekkeninstabiliteit en wat te adviseren?**

- Adviseer de zwangere specifieke oefeningen via een kinesist of fysiotherapeut die gespecialiseerd is in bekkeninstabiliteit. (Grade 1B)

**Welke adviezen geven bij rugpijn?**

- Adviseer de zwangere te zwemmen, massage toe te passen of rugschool te volgen (individueel of in groep). (Grade 1B)

**Wat te doen bij het carpaletunnelsyndroom?**

- Raad een conservatief beleid aan bij carpaletunnelsyndroom tijdens de zwangerschap. (Grade 2C)

---

**MEDICAMENTEUZE BEHANDELING**

---

**Welk beleid volgen bij anemie?**

- Behandel een verlaagd ferritine met ijzersuppletie en controleer het Hb-gehalte na 4 weken. (Grade 1A)

**Welk beleid volgen bij asymptomatische bacteriurie (ASB)?**

- Behandel asymptomatische bacteriurie (ASB) volgens de resultaten van de cultuur. (Grade 1B).

**Welk beleid volgen bij misselijkheid en braken?**

- Indien de zwangere toch opteert voor medicatie, kunnen H1-antihistaminica veilig worden gebruikt tijdens de zwangerschap. (Grade 1A)

**Welk beleid volgen bij pyrosis?**

- Opteer bij onvoldoende effect van de algemene adviezen voor medicamenteuze symptomatische behandeling met:
  - antacida, (Grade 1A)
  - ranitidine, (Grade 1B)
  - protonpompinhibitor. (Grade 1B)

**Welk beleid volgen bij hemorroïden?**

- Schrijf zo nodig een aambeien crème voor als de klachten te hinderlijk blijven. (GPP)

**Welk beleid volgen bij kuitkrampen?**

- Adviseer de zwangere regelmatig stretchoefeningen te doen. Indien de krampen te hinderlijk blijven, kan een proeftherapie met magnesium gegeven worden. (GPP)

**Welk beleid volgen bij bepaalde vaginale infecties in de loop van de zwangerschap?****Wat te doen bij een herpesinfectie (HSV)?**

- Bij een primaire infectie met het herpes simplex-virus (HSV) rond het tijdstip van de bevalling, of vanaf 6 weken voor de berekende bevallingsdatum, wordt een keizersnede aangeraden; dagelijkse suppressieve therapie met aciclovir vanaf de 36e zwangerschapsweek wordt niet aangeraden. (Grade 1B)
- Vrouwen met een recidiverende genitale herpes kunnen overwegen om vanaf week 36 tot de bevalling dagelijks suppressief aciclovir 400 mg 3 x per dag of valaciclovir 500 mg 2 x per dag te nemen. (Grade 2C)
- Routinematige profylaxe wordt niet aangeraden. (Grade 1A)
- Een keizersnede wordt niet routinematig aangeraden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herpes simplex. (Grade 1B)

### **Wat te doen bij een humaan papillomavirus (HPV)-infectie?**

- Routinematig aanbieden van een keizersnede wordt niet aangeraden bij genitale condylomata. (GPP)

### **Wat te doen bij een candida-infectie?**

- Overweeg bij een symptomatische candida-infectie een behandeling van één week met een lokaal imidazoolpreparaat. (Grade 2A)

### **Wat te doen bij een trichomonasinfectie?**

- Overweeg metronidazole in een eenmalige dosis bij een symptomatische trichomonas-infectie na het eerste trimester. (Grade 2B)

### **Wat te doen bij een bacteriële vaginose?**

- Overweeg zo nodig een behandeling van symptomatische bacteriële vaginose met metronidazole per os 250 mg 3 x/dag, gedurende 7 dagen. (Grade 2B)

### **Wat te doen bij een chlamydia-infectie?**

- Geef bij een symptomatische chlamydia-infectie tijdens de zwangerschap gedurende 7 dagen amoxicilline 3 x 500 mg/d. (Grade 1A)

### **Welk advies geven in verband met extra vitaminen/mineralen ?**

- Beveel de inname van 400 µg foliumzuur per dag aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. (Grade 1A)
- Ontraad routinematig gebruik van ijzerpreparaten. (Grade 1A)
- Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen. (Grade 2B)

### **Welke vaccinaties zijn aanbevolen tijdens de zwangerschap?**

- Raad influenzavaccinatie aan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap. (Grade 1B)
- Raad pertussisvaccinatie aan tussen 24 en 32 weken zwangerschap. (Grade 1C)

---

## **PRAKTIJKVOERING**

---

- Een laagrisicozwangerschap kan in de eerste lijn opgevolgd worden. (Grade 1A)

---

## **FOLLOW-UP**

---

### **Welke follow-up biedt de huisarts tijdens de zwangerschap?**

- Voor een nullipara met een laagrisicozwangerschap wordt een schema van tien consultaties aanbevolen. (Grade 1B)
- Voor een multipara met een laagrisicozwangerschap volstaat een schema van zeven consultaties. (Grade 2B)

---

## DOORVERWIJZING

---

### Wanneer verwijst de huisarts door?

#### Irreguliere antistoffen

- Verwijs in geval van aanwezigheid van irreguliere antistoffen naar een gespecialiseerd centrum voor verder onderzoek en advies betreffende de verdere opvolging van de zwangerschap. (GPP)

#### Cytomegalovirus (CMV)

- Verwijs beroepsactieve zwangere vrouwen uit risicopopulaties door naar de dienst voor preventie en bescherming op het werk. (Grade 1C)

#### Varicella

- Overweeg eventueel verwijzing voor toediening van immunoglobulinen binnen de 96 uur na blootstelling indien de serumtesten negatief of ongekend zijn. (Grade 2C)

---

## PRENATALE SCREENING

---

### Wat te doen bij positieve screening?

- Verwijs bij positieve screening zo snel mogelijk door naar de tweede lijn. (GPP)

### Wat te doen bij zwangerschapsdiabetes?

- Verwijs naar de endocrinoloog bij afwijkende OGTT. (GPP)

### Welke diagnostische invasieve testen bij positieve screening en wat zijn de risico's?

- Verwijs zwangeren met een positieve screening zo snel mogelijk door voor invasieve diagnostiek. (Grade 2C)
- Leg uit dat deze procedures gepaard gaan met een extra risico op een miskraam. (Grade 1C)

### Wat te doen bij zwangerschapshypertensie en/of proteïnurie?

- Verwijs voor medicamenteuze behandeling bij twee opeenvolgende metingen van >160 mmHg met een interval van minstens 4 uur. (Grade 1B)
- Verwijs de patiënte wanneer er sprake is van significante proteïnurie. (GPP)
- Verwijs onmiddellijk bij patiënten met bloeddrukken van >160 mmHg/110 mmHg én proteïnurie en/of alarmsymptomen. (GPP)

### Moet men verwijzen voor een CTG (cardiotocografie) bij de opvolging van een normale zwangerschap?

- CTG is niet nodig ter opvolging van het foetale welzijn in een normaal verlopende zwangerschap. (Grade 1A)

### Welke klachten doen vroegtijdige geboorte vermoeden?

- Vermoed (vanaf 18-20 weken) vroegtijdige geboorte bij:
  - pijn in de onderbuik en/of lage rug, al dan niet met krampen en/of druk naar onder in het bekken,

- toename van vaginaal verlies,
- bloeding,
- verlies van vruchtwater. *(GPP)*
- Verwijs de patiënte bij deze symptomen naar een gynaecoloog. *(GPP)*

### **Welk beleid voeren bij vaginaal bloedverlies?**

- Stuur door bij spoedeisende situaties (Extra-Uteriene Graviditeit (EUG) en instabiele patiënte) en bij vaginale bloeding vanaf 20 weken. *(Grade 1C)*
- Bij een stabiele patiënte met vaginaal bloedverlies zonder EUG en met aanwezige foetale harttonen voor 20 weken zwangerschap wordt een afwachterend beleid aangeraden. Informeer de patiënte over de kansen van miskraam/intacte zwangerschap. Bespreek de mogelijkheid tot echografie. *(GPP)*
- Indien de patiënte een afwachterend beleid verkiest of wanneer echografie nog niet nuttig is, overweeg seriële opvolging van serumbepaling van beta-hCG. *(Grade 1C)*

---

## **ECHOGRAFIE**

---

### **Op welk tijdstip en waarom een echografie plannen bij de opvolging van de foetus in het tweede en derde trimester?**

- Bied elke zwangere een echografie aan vóór 24 weken om de foetus na te kijken op structurele afwijkingen. *(Grade 1A)*
- Bied de zwangere vrouw een echografie aan in het derde trimester (rond 30 weken) om laag geboortegewicht op te sporen. *(Grade 1C)*

### **Wat is de waarde van een echografische meting van de baarmoederhals?**

- Overweeg echografische meting van de cervix bij zwangeren met klachten die kunnen passen bij vroegtijdige geboorte. *(Grade 2C)*
- Beveel het onderzoek niet aan voor screening in een laagrisicopopulatie. *(Grade 1A)*

## GRADE-CLASSIFICATIE

In deze richtlijn wordt de Grade-classificatie gebruikt. Wanneer de voordelen van een aanbeveling de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, dan spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen de voor- en nadelen of risico's van de aanbeveling, dan spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend. Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C, waarbij A betekent dat de aanbeveling onderbouwd is met RCT's of overtuigende observationele studies. Grade C betekent dat er slechts een onderbouwing is met gewone observationele studies of case studies. Wanneer geen duidelijke evidentie voor een onderbouwing werd gevonden, of op basis van consensus werd beslist en de aanbeveling belangrijk werd gevonden, werd een **GPP (Good Practice Point)** toegekend.

De moeilijkheid met de vertaling van evidentieniveaus naar Grade is dat men in alle onderliggende evidentie de consistentie moet nagaan en de evidentie interpreteren. Tevens was een methodologisch expert niet consistent vanaf het begin aanwezig. Ook de contextuele verschillen gaven soms aanleiding tot andere aanbevelingen. Om een verschil te bepalen tussen een sterke en een zwakke aanbeveling werden tevens vele discussies gevoerd.

## RANDVOORWAARDEN

- Elke huisarts zou over deze richtlijn moeten kunnen beschikken.
- Er is een dringende noodzaak tot meer samenwerkingsverbanden in de eerste lijn (tussen vroedvrouw en huisarts) om de eerstelijnsopvolging te kunnen optimaliseren.
- Elke huisarts moet over de gegevens beschikken om een zwangere vrouw door te sturen die wil opgevolgd worden in de eerste lijn, wanneer hij dit zelf niet doet.
- In elke regio zou het wenselijk zijn om een netwerk van eerstelijnsgezondheidsmedewerkers voor de zwangerschapsopvolging op te stellen.
- Het is zeer wenselijk om een afbakening van de vroedvrouwindicatielijst op te stellen voor de Belgische context.
- Het is zeer wenselijk om samenwerkingsovereenkomsten tussen de eerste en de tweede lijn te promoten en gemakkelijker te maken.
- Het is wenselijk om een meer eerstelijnsgerichte opvolging te promoten, om op deze manier de eerstelijnszorg die momenteel in de tweede lijn terechtkomt, te verminderen.
- Het is wenselijk om duidelijkheid te scheppen welke zwangerschappen in de eerste lijn kunnen worden opgevolgd.
- Het is wenselijk om de werklast en de tijdsinvestering die gepaard gaan met een goede opvolging van de zwangere vrouw met incentives en/of specifieke nomenclatuurnummers te verbeteren.
- Het is wenselijk dat elke arts op de hoogte is van de indicatie, kostprijs, voor- en nadelen van bepaalde diagnostische testen.
- Het is wenselijk dat er goede patiëntgerichte informatie kan worden (mee)gegeven.
- Het is wenselijk dat patiënten ingelicht worden over eerstelijnsopvolging van zwangere vrouwen, wanneer er voldoende mogelijkheden en samenwerkingsovereenkomsten aanwezig zijn.
- Het is wenselijk om ter implementatie een checklist of ondersteunende vragenlijst in het EMD aan te bieden, zeker voor risicofactoren.
- Het is zeer wenselijk om in de verschillende landsdelen op dezelfde lijn te staan en hetzelfde

aan te bevelen wat diagnostiek betreft en daaruitvolgend beleid bij bijvoorbeeld toxoplas-mose, CMV,...

- Het is zeer wenselijk om in geval van depressie of familiaal geweld bij een zwangere vrouw beter toegankelijke psychosociale hulpverlening te voorzien.
- Het is zeer wenselijk om voor moeilijke, delicate en tijdsintensieve gesprekken een specifiek nomenclatuurnummer te kunnen voorzien.
- Het is wenselijk dat alle huisartsen op de hoogte zijn van projecten zoals 'zoet zwanger' of lokale samenwerkingsinitiatieven.
- Het is wenselijk om keuzehulpmiddelen te ontwikkelen.

## TOETSELEMENTEN

Onderstaande elementen kunnen worden gebruikt worden om na te gaan of de richtlijn in praktijk wordt gebruikt.

### Op niveau van de individuele hulpverlener

- Heeft de huisarts in het dossier een objectieve vaststelling van zwangerschapsopvolging of een specifiek zwangerschapsdossier in zijn EBM?
- Heeft de huisarts voorgeschiedenis, medicatie en risicofactoren genoteerd in het dossier?
- Maakt de huisarts gebruik van het 'moederboekje' van Kind en Gezin?

### Op lokaal niveau

- Het aantal keer dat lokaal afspraken worden gemaakt tussen huisartsen, vroedvrouwen en gynaecologen.
- Een duidelijke afspraakregeling en samenwerking lokaal tussen de eerstelijnsactoren moet worden verduidelijkt.
- Een duidelijke afbakening tussen de eerste- en tweedelijnsopvolging moet worden verduidelijkt.

## RESEARCHAGENDA

Verder onderzoek is nodig naar:

- Samenwerkingsverbanden tussen eerste en tweede lijn.
- Percepties van patiënten in verband met de voorkeur voor opvolging door de gynaecoloog.
- De opvolging door een eerstelijnsarts van een zwangere vrouw.
- De mate waarin elke arts in staat is om een meer coördinerende rol aan te nemen.
- Een duidelijkere afbakening van 'vroedvrouw' en een vroedvrouwindicatielijst.
- De verbetering van de financiering van een eerstelijnsgerichte opvolging.
- De promotie van een eerstelijnsgerichte opvolging.
- De mogelijkheid tot voorschrijven van een medicatievoorschrift voor courante, niet-levensbedreigende zwangerschapgerelateerde problemen door de vroedvrouw.
- De nulmeting in verband met hoe de zwangerschappen in België gevolgd worden, voornamelijk met betrekking tot de tweede lijn of de eerste lijn.
- Kwaliteitsonderzoeken, voornamelijk in verband met prenatale screening.
- Implementatiemogelijkheden in EMD, patiëntenvoorlichting, keuzehulpmiddelen,...
- Evaluatie van de screeningsstrategie naar zwangerschapsdiabetes in België.
- Het optimaliseren van vroegdetectiestrategieën rond pre-eclampsie.
- Detectiestrategieën rond vroegtijdige bevalling.
- De ontwikkeling van samenwerkingsafspraken rond detectiestrategieën CMV en hepatitis C.



## TOTSTANDKOMING

### Auteurs

De auteurs van deze richtlijn zijn dr. Lieve Seuntjens (huisarts), dr. Nicole Dekker, (huisarts en lid Commissie richtlijnen van Domus Medica), Régine Goemaes (vroedvrouw, lid werkgroep Wetenschappelijk Onderzoek VLOV vzw en voormalig wetenschappelijk medewerker VLOV vzw), dr. Jasna Neirinckx (huisarts) en dr. Karen Smets (huisarts te Lier). Met de medewerking van Esther Van Leeuwen (huisarts en lid van Commissie richtlijnen van Domus Medica).

Technische ondersteuning was in 2010 Martine Goossens, nadien vervangen door Sanne Vandenbosch, in 2013 vervangen door Ineke Meul en in 2015 door Elissah Hendrickx. Door de wissel van deze ondersteuning en het invallen van Nicole Dekker in de plaats van Esther Van Leeuwen verliep de procedure minder rechtlijnig of in een vast stramien, waardoor omwille van methodologische redenen, transparantie en consistentie een nieuwe literatuurzoektocht werd gedaan eind december 2014.

Dr. Lieve Seuntjens was zowel lid van de overleggroep VDV-VVOG – Domus Medica als betrokken bij het opmaken van het nieuwe KCE-rapport, waar dr. Nicole Dekker voor haar inviel zo nodig.

### Onderzoeksprocedure en literatuuronderzoek

De onderzoeksprocedure voor de totstandkoming van de verschillende deelrichtlijnen is in een afzonderlijk document gedetailleerd beschreven. Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (CEBAM) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd.<sup>495</sup>

Er werd gewerkt via de ADAPTE-procedure.<sup>496</sup> Er werden eerst klinische vragen gedefinieerd. Nadien werden richtlijnen gezocht en gescreend, waarna een selectie werd gedaan ter adaptatie. Per klinische vraag werd nagegaan of de evidentie van de aanbeveling en kernboodschappen consistent waren. De evidentieniveaus werden bepaald of overgenomen en vergeleken met de evidentie; een Grade werd bepaald. Er werd ook nagekeken op consistentie in zoekstrategie en interpretatie van evidentie. In verband met courantheid werd gezocht naar nieuwe literatuur. Ook de toepasbaarheid in België werd nagegaan. Naar uitvoerbaarheid en barrières werd nagegaan of de vereiste deskundigheid aanwezig was bij de doelgebruikers, organisatorische barrières gevonden werden, economische of financiële randvoorwaarden of barrières gevonden konden worden en of we de kernboodschap bijgevolg zouden adapteren.

Op 9 juli 2009 werd met de guideline-zoektermen 'Antenatal care, Pregnancy, Prenatal care, Pregnancy outcome en Pregnant women' in vier grote online richtlijnzoekers en -bronnen (GIN, NEHL, National Guideline Clearinghouse en Cochrane Library) voor alle klinische vragen en onderwerpen naar relevante richtlijnen vanaf 1 januari 2006 gezocht. Er werd gezocht naar richtlijnen in die talen die een of meerdere leden van de auteursgroep machtig waren: Nederlands, Engels, Frans en Duits. Er werd in de eerste plaats gezocht naar settings/contexten van de gezondheidszorg die aansloten bij de setting/context van de gezondheidszorg in België. De zoekstrategie is in eerste instantie gericht op het vinden van buitenlandse of internationale richtlijnen die een antwoord zouden kunnen geven op onze klinische vragen, dit

met het oog op adaptatie van deze richtlijnen naar de Belgische context. Bij de zoektocht naar richtlijnen op basis van de bovenvermelde criteria werd een specifieke strategie gevolgd. Via de GIN-database vonden we 27 richtlijnen, via de NeLH-richtlijnzoekmachine vonden we 119 richtlijnen, via National Guideline Clearinghouse vonden we 37 richtlijnen. Na vergelijking van de verschillende opbrengsten van de drie richtlijnzoekers en het verwijderen van de dubbel behielden we **168** potentieel relevante bronrichtlijnen (source guidelines).

Er werd bij de selectie van de te adapteren richtlijn prioritair gekeken naar settings/contexten die aansloten bij de setting/context van de gezondheidszorg in België. Tevens werd een beoordeling van de kwaliteit (en niet van de inhoud) ondernomen aan de hand van de Agree-criteria via het Agree-II instrument<sup>497</sup>, en dit zonder een spoor van scores achter te laten. Twee auteurs beoordeelden telkens de richtlijnen onafhankelijk van elkaar. Bij discrepantie tussen de beoordeling werd in consensus overeengekomen. Voor iedere richtlijn werd een algemene beoordeling gemaakt en een besluit geformuleerd. De onderzoeksgroep besloot om de Agree-criteria 'helderheid en presentatie' en 'methodologie' meer gewicht toe te kennen met het oog op potentiële adaptatie van (een) bestaande bronrichtlijn(en). Er werd ook in de eerste plaats rekening gehouden met de publicatiedatum en het vinden van buitenlandse of internationale richtlijnen die een antwoord zouden kunnen geven op alle of zoveel mogelijk klinische vragen, dit met het oog op een zo gestructureerde en eenvoudige mogelijke adaptatie van deze richtlijn(en) naar de Belgische context.

Er werd uiteindelijk door de auteursgroep, in samenspraak en na consensus met de leden van de commissie richtlijnen van Domus Medica, gekozen om op basis van al deze gegevens één richtlijn te behouden voor adaptatie:

- Antenatal care, National Institute for Health and Clinical Excellence, March 2008.

In 2011 is er nog een review geweest en nadien zijn het clinical paths geworden:

- <http://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-care#path=view%3A/pathways/antenatal-care/routine-care-for-all-pregnant-women.xml&content=view-node%3Anodes-basic-principles-of-antenatal-care>.

Wanneer in de geselecteerde richtlijn geen antwoord of onvoldoende gegevens om een duidelijk antwoord te geven op de klinische vraagstelling werd gevonden, werd een nieuwe zoektocht ondernomen.

In **maart 2010** gebeurde dit reeds voor twee onderwerpen: kuitkrampen en vaginaal bloedverlies. De zoekstrategie hield voornamelijk in om eerst richtlijndatabases na te gaan, vervolgens in de Cochrane library te zoeken en nadien zo nodig verder te zoeken in originele artikels via Pubmed.

In **2011** kreeg de **NICE-richtlijn** (maar niet de gehele richtlijn) een **update**: er werd vanuit NICE gekozen om onderdelen hiervan te herzien. De relevante delen die een update kregen, werden ook opgenomen in deze tekst. Wanneer er deels werd gerefereerd naar andere richtlijnen of zorgpaden (zoals bij hypertensie en diabetes), werden deze richtlijnen bij relevantie ook geconsulteerd en zo nodig geïncludeerd:

- Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the Natio-

nal Institute for Health and Clinical Excellence August 2010 (revised reprint January 2011)  
[www.nice.org.uk/guidance/cg107/evidence/cg107-hypertension-in-pregnancy-full-guideline3](http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/evidence/cg107-hypertension-in-pregnancy-full-guideline3)

Een tweede afzonderlijke zoektocht gebeurde voor onderwerpen die voordien nog niet geheel werden uitgewerkt omwille van het uitvallen van één van de auteurs begin 2012. Er werd toen van de update van 2011 vanuit gegaan. Ook hier werden voor onderwerpen die niet aan bod kwamen in de geadapteerde richtlijn eerst richtlijnen gevonden, voordat de Cochrane library en originele artikels via Pubmed werden gezocht.

Eind 2012 werd de herziening van deze richtlijn stilgelegd omwille van de opstart van een onderzoek door het KCE, maar het onderzoek van het KCE liep vertraging op. Daarom werd er in het najaar van 2013 besloten om het werk dat geleverd werd, alsnog af te werken en ter validatie in te zenden, zodat de richtlijn niet te outdated was bij publicatie.

Gezien de expertenronde toen al was gebeurd, werden hier nog een aantal referenties behouden:

- [www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zwangerschap\\_en\\_infectieziekten/Medicatie\\_bij\\_zwangerschap\\_en\\_borstvoeding](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zwangerschap_en_infectieziekten/Medicatie_bij_zwangerschap_en_borstvoeding)
- [http://pharm.kuleuven.be/pharma\\_care/cybele/CybeleN/whnjs.htm](http://pharm.kuleuven.be/pharma_care/cybele/CybeleN/whnjs.htm)
- <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
- [www.e-lactancia.org/ingles/inicio.asp](http://www.e-lactancia.org/ingles/inicio.asp)
- Dowswell T, Carroli G, Duley J et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 4. doi: 10.1002/14651858.CD000934.pub2.
- Khatibi A, Brantsaeter A-L, Sengpiel V, et al. Prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:212.e1-7.
- Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 11. Art. No.: CD004902. doi: 10.1002/14651858.CD004902.pub4.
- Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009;13:1-627. doi: 10.3310/hta13430.
- Thangaratnam S, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012;344:e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
- Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, de Valk H, Goulet V. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. *Euro Surveill* 2014;19:pii=20909. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20909](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20909)
- Slager J, Lynne S. Assessment of cervical length and the relationship between short cervix and preterm birth. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57 Suppl 1:S4-11. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00209.x.
- Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:101-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.021.
- Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:26-30. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01292.x.

**Begin 2014** werd ter vervollediging van de literatuursearch, voordat de richtlijn ter validatie naar CEBAM werd gezonden, nog een bijkomend literatuuronderzoek gedaan van januari 2012 tot december 2013 naar nieuwe (Cochrane) reviewartikels.

Er werd bij nazicht van de originele richtlijn een nieuw update-document gevonden:

- Antenatal care Evidence Update 41 May 2013.

Nieuw gevonden evidentie gaf geen verandering in kernboodschappen, noch aan het evidentieniveaus en Grade die eraan gekoppeld werd. Nieuwe evidentie werd toegevoegd aan deze richtlijn.

Een nieuwe zoektocht werd ter vervollediging gedaan in **december 2014**. Omdat de laatste evidentie-update in mei 2013 was uitgekomen en hun zoektocht op 21 december 2012 eindigde, werd omwille van de tijdsdruk gekozen om enkel de Cochrane Library na te kijken op reviewartikels vanaf 22 december 2012 tot 15 november 2014.

Bij een laatste nazicht in december 2014 gebeurde een laatste aanpassing in diezelfde maand aan de richtlijn van NICE in verband met antenatal care:

- [www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/guidance-antenatal-care-pdf](http://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/guidance-antenatal-care-pdf) (laatst geraadpleegd op 17 december 2014).

Voor enkele onderwerpen, wanneer voorheen ook een originele zoektocht werd gedaan, werd terug gekozen om Pubmed ook door te nemen op nieuwe reviewartikels.

Aan elke kernboodschap werd een Grade toegekend door de auteurs van deze aanbeveling.<sup>498</sup> Met deze cijfer-lettercombinatie kan de lezer zich meteen een beeld vormen van zowel de kracht van de onderbouwende evidentie als van de mate waarin de kernboodschap aanbevolen wordt.

## Expertronde

Na goedkeuring door de Commissie richtlijnen van Domus Medica legden de auteurs deze richtlijn schriftelijk voor aan externe experts uit de eerste en tweede lijn die goed vertrouwd zijn met het onderwerp van deze richtlijn. Dit waren: Bram Spinnewijn (expert van Domus Medica en coördinator voor het ICHO), Filip Cools (afdelingshoofd neonatologie bij UZ Brussel), Geert De Backer (Vroedvrouw/diabeteseducator bij UZ Gent), Margriet Ploegmakers (vertegenwoordigster van de Vlaamse Organisatie van Vroedvrouwen (VLOV)), Marlene Reyns (vertegenwoordigster van de Vlaamse Organisatie van Vroedvrouwen (VLOV)), Niek Vervaeck (huisarts, Domus Medica), Yves Jacquemyn (diensthoofd Gynaecologie bij UZA) en Françoise Mambourg (Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg - KCE).

Hen werd gevraagd om door wetenschappelijke literatuur onderbouwde feedback te geven op de aanbevelingen. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch en bezorgde de experts een antwoord. Alle commentaren en antwoorden liggen ter inzage. De richtlijn werd bij consensus onder de auteurs waar nodig aangepast aan de feedback van deze experts. Ook de aanvullende artikels werden gezocht en zo nodig aangevuld. Wanneer de aangeboden referenties ouder waren en geen invloed hadden op de inhoud, het evidentieniveau of de Grade werden ze tevens niet behouden. Vele opmerkingen werden verwerkt in de toelichting en bijgevoegd als randvoorwaarden. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Omwille van vertragingen in hun planning en omwille van de beperktere scope van dat rapport werd eind 2013 toch besloten om deze richtlijn al te laten valideren en niet te wachten

tot het KCE-rapport uitkwam. Als gevolg daarvan heeft de auteursgroep besloten om een eerste (gedeeltelijke) herziening te plannen bij bepaalde topics, wanneer na de publicatie van het KCE-rapport deze topics een discrepantie vertonen met de aanbevelingen in dit document.

Experte Mambourg liet eind 2012 weten dat het KCE een rapport over zwangerschapsopvolging ging updaten. Er werd toen beslist om samen te werken en de richtlijn tijdelijk 'on hold' te zetten na de veldtoetsing en pas samen met het KCE uit te brengen, normaal gezien gepland eind 2013. Dr. Lieve Seuntjens en dr. Nicole Dekker (als stand-in) werkten tevens mee in de expertronde voor het KCE-rapport Antenatal care. Omwille van vertragen in hun planning en omwille van de beperktere scope van dat rapport werd eind 2013 toch besloten om deze richtlijn al te laten valideren en niet te wachten tot het KCE-rapport uitkwam.

Op 26 februari 2015 werden de KCE-aanbevelingen onder embargo doorgestuurd naar de stakeholders. Aan de hand hiervan werd al getoetst of de gegevens en de aanbeveling zelf overeenkwamen met de door ons aangeboden richtlijn.

## Veldtoetsing

Eenmaal de feedback van de experts verwerkt, werd de richtlijn getoetst in vier Vlaamse LOK-groepen: Schaarbeek (13/11/2012), Kortesseem (15/11/2012), Mechelen (22/11/2012) en Zoersel (22/11/2012). Hierbij werd vooral de haalbaarheid en de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk van de aanbevelingen nagegaan:

- Er zijn bepaalde verwachtingen van de patiënte omtrent een confirmatieserumtest na een positieve urinetest.
- Risicofratificatie is een hele tijdsinvestering! En zeker bij anderstalige personen blijkt dit een zeer moeilijke opdracht.
- Een nuchtere bloedname is niet altijd mogelijk, ook dit geeft een extra tijdsinvestering.
- Er is een grote nood naar informatie op maat van de patiënte.
- De huisartsen hebben de indruk dat gynaecologen hun patiënten graag bij zich houden. Dit lijkt een belemmerende factor om in de eerste lijn normale zwangerschappen op te volgen.
- De kennis in verband met het gebruik van de handgrepen van Leopold zijn niet geheel ingeburgerd bij de volledige huisartsenpopulatie.
- Er is controverse, een groot verschil en onduidelijkheid in aanvragen tussen eerste en tweede lijn en Noord-Zuid verschillen binnen België van bepaalde serologische testen ter opsporing van bijvoorbeeld toxoplasmose, varicella en CMV.

Om de toetsing voldoende te laten aansluiten bij de werkgewoonten in de verschillende LOK-groepen werd met de verantwoordelijken op voorhand een toetsingsprocedure afgesproken. De resultaten van de toetsing bij huisartsen werden samengevat en besproken. Er kwamen een aantal praktische moeilijkheden en opmerkingen naar boven die, naargelang de relevantie en belangrijkheid en in consensus onder de auteurs, in de richtlijn verwerkt werden. En dit vaak in de toelichting of in de randvoorwaarden of researchagenda.

De tekst werd tevens na validatie voor commentaar ingediend bij de redactie van *Huisarts Nu*. Deze besprak de ontwerprichtlijn en gaf vooral suggesties hoe de helderheid van de aanbevelingen en de leesbaarheid van de tekst te verhogen. De ontwerp tekst werd herwerkt volgens de opmerkingen van de redactie van *Huisarts Nu* en verder gefinaliseerd voor publicatie.

## Validatie

De tekst werd op 6 juni 2014 een laatste maal aangeboden aan de Commissie richtlijnen van Domus Medica, en na goedkeuring redactioneel afgewerkt. De richtlijn werd op 18 juni 2014 ingediend bij het Belgian Center of Evidence-Based Medicine (CEBAM). Hier werd de richtlijn beoordeeld door klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijnontwikkeling, op basis van het AGREE-II instrument.

Een tweede maal werd de herwerkte richtlijn aangeboden en grondig gelezen en becommentarieerd door drie leden van de Commissie richtlijnen van Domus Medica, waar zowel methodologisch als inhoudelijk aanpassingen werden gedaan, voordat het een tweede maal bij CEBAM werd ingediend. Bepaalde kernboodschappen werden hierdoor geherformuleerd en herschikt.

De richtlijn werd door CEBAM gevalideerd in mei 2015.

## Update en financiering

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht tot 15 november 2014 verricht. Tweejaarlijks zullen enkele auteurs de recente literatuur nakijken en nagaan in welke mate de kernboodschappen van de richtlijn geldig blijven. Na de publicatie van het KCE-rapport zal een eerste herziening gebeuren voor onderdelen waarbij een discrepantie is met de aanbevelingen van het KCE. Hierbij worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze richtlijn. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuursearch (richtlijnen, Cochrane en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoeksresultaten) voor alle kernboodschappen. Alle opvolgrapporten worden op de website van Domus Medica geplaatst. Na vijf jaar wordt de evidentie volledig herzien. In de toekomst zal er per klinische vraag een herziening gebeuren, gezien een volledige herziening van de gehele richtlijn zowel praktisch als financieel niet meer haalbaar is.

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid. Bij aanvang ondertekenden de auteurs en de experts een belangenverklaring. Het overzicht hiervan is beschikbaar bij de Commissie richtlijnen van Domus Medica. De auteurs en de geraadpleegde experts hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. Mogelijke belangenconflicten vanuit de experts werden besproken in de auteursgroep en gaven geen aanleiding tot inhoudelijke conflicten.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hilde Philips, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Evy Lenaerts, dr. Paul Van Royen, Elissah Hendrickx) en met de steun van de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

## BIJLAGE 1: STEEKAART ZWANGERSCHAPSBEGELEIDING

| Weken                         | Rond 8 weken<br>(6-10)<br>Huisarts/ vroedvrouw<br>(± 2 consulten)                                                                                                                                    | Rond 12 weken<br>(11-14)<br>Gynaecoloog                                                                   | Rond 16 weken<br>(15-17)<br>Huisarts/ vroedvrouw                                                                            | Rond 20 weken<br>(18-23)<br>Gynaecoloog                                                                                     | Rond 24 weken<br>(24-28)<br>Huisarts/ vroedvrouw                                                                            | Rond 30 weken<br>(29-33)<br>Gynaecoloog                                                                                                          | ≥32 weken<br>(34-40)<br>Huisarts/ vroedvrouw<br>Gynaecoloog<br>(1 x per 2 weken)                                                         |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamnese en informatie</b> | Diagnose en beleving<br>• zorgplan<br>• actief risico's screenen<br>• informed consent<br>prenatale diagnose                                                                                         | Beleving en klachten                                                                                      | Beleving en klachten                                                                                                        | Beleving en klachten<br>• foetusbewegingen<br>• signalen vroeg-tijdige ontsluiting<br>• klachten pre-eclampsie              | Beleving en klachten<br>• foetusbewegingen<br>• signalen vroeg-tijdige ontsluiting<br>• klachten pre-eclampsie              | Beleving en klachten<br>• kindbewegingen<br>• signalen vroeg-tijdige ontsluiting<br>• klachten pre-eclampsie<br>Infomoment<br>prenatale oefening | Beleving en klachten<br>• kindbewegingen<br>• klachten<br>pre-eclampsie<br>Infomoment<br>borstvoeding<br>Bespreking bevalling            |
| <b>Klinisch onderzoek</b>     | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Startgewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Urinedipstick proteïne                                                                                                      | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen<br>• Fundushoogte | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen<br>• Fundushoogte | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen<br>• Fundushoogte | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen<br>• Fundushoogte<br>• Ligging         | • Bloeddruk <140/90 mmHg<br>• Urinedipstick proteïne<br>• Gewicht (ondergewicht/ obesitas)<br>• Harttonen<br>• Fundushoogte<br>• Ligging |
| <b>Echo</b>                   | Echo 1                                                                                                                                                                                               | Echo 2                                                                                                    | Echo 3                                                                                                                      | Echo 3                                                                                                                      | Echo 3                                                                                                                      | Echo 3                                                                                                                                           | Echo 3                                                                                                                                   |
| <b>Labo</b>                   | Hb, ferritine, MCV, MCH, MCHC, bloedgroep/Rh, indirecte Coombs, toxo IgG+IgM, rubella IgG, hiv, TPHA, HbsAg<br><br>Nuchtere glycemie<br>Urinecultuur (12-16 weken)<br><br>Aanbod prenatale screening | Prenatale screening: beta-hCG en PaPP-A<br><br>Urinecultuur (12-16 weken)                                 | Hb, ferritine, MCV, MCH, MCHC, indirecte Coombs, glucosebelasting 50 g                                                      | Hb, ferritine, MCV, MCH, MCHC, indirecte Coombs, glucosebelasting 50 g                                                      | Hb, ferritine, MCV, MCH, MCHC, indirecte Coombs, glucosebelasting 50 g                                                      | GBS-screening d.m.v. rectovaginale kweek tussen 35 en 37 weken                                                                                   | GBS-screening d.m.v. rectovaginale kweek tussen 35 en 37 weken                                                                           |
| <b>Medicatie</b>              | Foliumzuur 0,4 mg per dag                                                                                                                                                                            | Foliumzuur 0,4 mg per dag                                                                                 | Anti D (Rh) op 28 weken bij Rh neg                                                                                          | Anti D (Rh) op 28 weken bij Rh neg                                                                                          | Anti D (Rh) op 28 weken bij Rh neg                                                                                          | Anti D (Rh) op 28 weken bij Rh neg                                                                                                               | Anti D (Rh) op 28 weken bij Rh neg                                                                                                       |
| <b>Vaccinatie</b>             |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                           | Boostrix® (Influenza)                                                                                                       | Boostrix® (Influenza)                                                                                                       | Boostrix® (Influenza)                                                                                                       | Boostrix® (Influenza)                                                                                                                            | Boostrix® (Influenza)                                                                                                                    |



## ACTIEVE RISICO-OPSPORING

eerste consult

Tijdens het eerste consult worden systematisch de risicofactoren bevraagd die kunnen leiden tot een abnormaal verloop van de zwangerschap:

- alcohol, roken/cannabis, drugs, medicatiegebruik, werkomstandigheden, familiale omstandigheden en stresssituaties, voeding (inclusief listeria, toxoplasmose);
- chronische medische problemen, voorgeschiedenis van heelkundige ingrepen, afwijkingen aan de baarmoeder en/of cervix;
- familiale verloskundige antecedenten: leeftijd en pariteit;
- persoonlijke obstetrische voorgeschiedenis en vroeggeboorte;
- erfelijke afwijkingen in de familie.

## PRENATALE SCREENING

Elke zwangere vrouw krijgt de mogelijkheid tot prenatale screening aangeboden. De patiënte dient bij aanvang goed op de hoogte te zijn van de procedure en moet bedenktijd krijgen om haar opvattingen te formuleren.

Wil de patiënte geen screening, dan wordt dit genoteerd in het moederboekje en in de verwijfsbrief aan de gynaecoloog die de echo in het eerste trimester uitvoert.

Meer informatie: [www.prenatalediagnose.be](http://www.prenatalediagnose.be).

## INFECTIES TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Geef informatie over infecties (toxoplasmose, CMV, listeriosis, varicella en griep) die kunnen voorkomen tijdens de zwangerschap en over de preventieve maatregelen die de patiënte kan nemen.

## VROEGTIJDIGE ONTSLUITING/ GEBORTE

vanaf 20 weken

**Signalen vroegtijdige ontsluiting:** contracties, menstruatieachtige pijn, doffe lage rugpijn of verandering van bestaande rugpijn, drukgevoel in het bekken of verandering drukgevoel in het bekken, verandering in vaginale uitscheiding of bloedingen, buikkrampen met of zonder diarree en pijn in de dijen.

## PRE-ECLAMPSIE

vanaf 20 weken

- **Bloeddruk  $\geq 140/90$  mmHg en proteïnurie en/of klachten:** hoofdpijn, wazig zicht, buikpijn, braken, oedeem van handen, gelaat en enkels en abnormale gewichtstoename.
- **Bloeddruk  $\geq 140/90$  mmHg en proteïnurie (stick 1+ of meer):** dringende verwijzing naar de gynaecoloog wegens vermoeden van pre-eclampsie.
- **Bloeddruk  $>140$  en/of  $>90$  mmHg zonder proteïnurie:** herhalen meting bloeddruk na minstens vier uur. Bij bloeddruk  $>140$  en/of  $90$  mmHg: verwijzen naar gynaecoloog voor overleg rond opvolgen en behandeling.

## ZWANGERSCHAPSDIABETES

vanaf 20 weken

Bij elke zwangere vrouw tussen 24 en 28 weken een **50 g glucosebelastingstest** uitvoeren om zwangerschapsdiabetes op te sporen. Deze test kan op elk moment van de dag; de zwangere hoeft niet nuchter te zijn. 50 g glucose (te verkrijgen bij de apotheker of bij het labo) oplossen in een glas water en uitdrinken. De glucosebepaling gebeurt een uur later op veneus bloed. De test is positief als de glucose  $\geq 140$  mg/dl is.

Bij een sterk verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes wordt reeds in het eerste trimester gescreend: obesitas, antecedenten van zwangerschapsdiabetes of macrosomie (hoog geboortegewicht van  $>4$  kg), positieve familiale anamnese op diabetes type 2 (vooral eerste graad), vroegere gestoorde nuchtere glucose (110-125 mg/dl).

## DOPTONE

- Harttonen moeten te horen zijn vanaf 10-12 weken zwangerschap.
- 120-160 = goed (begin zwangerschap eerder 160).
- Eerste helft zwangerschap onder navel plaatsen/ tweede helft zwangerschap boven navel (= rugzijde baby).



## BIJLAGE 2: VERWIJSBRIEF VOOR DE GYNAECOLOOG

(die wordt meegegeven aan patiënten die akkoord gaan met een gedeelde begeleiding van hun zwangerschap)

Aan dr. ....

Geachte collega,

Betreft: ..... (Naam zwangere)

..... (Adres zwangere)

### Antecedenten:

- Ziektes, operaties: .....
- GPAb: .....
- FA: ev. gekende congenitale afwijkingen, diabetes mellitus type II, ...  
.....

### Chronische medicatie:

- Foliumzuur 0,4 mg, 1 x/dag

### Levensgewoonten:

- Beroep /eventuele hobby's: .....
- Roken: .....
- Alcohol/drugs: .....

Ik verwijst u mevrouw ..... door voor medeopvolging van haar eerste/tweede/..... zwangerschap. Indien u akkoord gaat, kan de communicatie in verband met deze zwangerschap voornamelijk via het moederboekje van Kind en Gezin verlopen.

De eerste dag van haar laatste menses was op ...../...../....., waardoor de vermoedelijke verlosdatum voorlopig ...../...../..... is.

RR: .....

Gewicht: .....

Lengte: .....

BMI: .....

Er gebeurde reeds een labo, waarvan het resultaat in bijlage.

Graag uitvoering van een eerstetrimesterechografie. Mevrouw en haar partner wensen (g)een vroege pre-natale screening.

Ik zie mevrouw graag terug één maand na de eerste echo voor controle van bloeddruk en gewicht (*bij obesitas of ondergewicht*) en uitvoeren doptone.

Met dank en collegiale groeten,

Dr. ....

## NOTEN

### Noot 1

- NIS Bevolkingsstatistiek. <http://statbel.fgov.be>.

### Noot 2

- Berekend op de referentiegroep van erkende algemeen geneeskundigen, namelijk 8181 huisartsen in Vlaanderen in 2012.
- [www.domusmedica.be/documentatie/nieuwskijker/4841-weer-meer-huisartsen.html](http://www.domusmedica.be/documentatie/nieuwskijker/4841-weer-meer-huisartsen.html).

### Noot 3

- Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartsenpraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: ACHG Leuven; 2001.

### Noot 4

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

### Noot 5

- [www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/preconceptieadvies-horizontaalmenu-387.html](http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/preconceptieadvies-horizontaalmenu-387.html).

### Noot 6

- De Maeyer L, Hoste J, Seuntjens L, et al. Gedeelde zwangerschapsbegeleiding: kan het beter? Introductie van een regionaal zorgpad. *Huisarts Nu* 2012;41:243-8.

### Noot 7

- Decreet van 3 maart 2004 betreffende de eerstelijnsgezondheidszorg en de samenwerking tussen de zorgaanbieders. [www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving\\_SEL/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving_SEL/).

### Noot 8

- Decreet van 3 maart 2004 betreffende de eerstelijnsgezondheidszorg en de samenwerking tussen de zorgaanbieders. [www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving\\_SEL/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving_SEL/).

### Noot 9

- Decreet van 3 maart 2004 betreffende de eerstelijnsgezondheidszorg en de samenwerking tussen de zorgaanbieders. [www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving\\_SEL/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/regelgeving_SEL/).

### Noot 10

- Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. KCE reports 6A (D/2004/10.273/13). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2004.

### Noot 11

- [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/en](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/en).

### Noot 12

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

### Noot 13

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

### Noot 14

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

### Noot 15

- [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs364/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs364/en/).

### Noot 16

- Villar J, Khan-Neelofur D. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

### Noot 17

- Koninklijk besluit van 15 december 2014 betreffende de lijst van medicatie die vroedvrouwen autonoom mogen voorschrijven. <http://enzu.vlov.be/media/file-book/files/221317%20pub.pdf>.

### Noot 18

Vanuit NICE

- Hodnett ED. Continuity of caregivers for care during pregnancy and childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(3).
- Waldenstrom U, Turnbull D. A systematic review comparing continuity of Midwifery care with standard maternity services. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:1160-70.
- Villar J, Khan-Neelofur D. Patterns of routine antenatal care for low -risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

### Noot 19

Vanuit NICE

- North Staffordshire Changing Childbirth Research Team. A randomised study of midwifery caseload care and traditional 'shared care'. *Midwifery* 2000;16:295-302.
- Homer CS, Davis GK, Brodie PM, et al. Collaboration in maternity care: a randomised controlled trial comparing community-based continuity of care with standard hospital care. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:16-22.
- Homer CS, Davis GK, Brodie PM. What do women feel about community-based antenatal care? *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2000;24:590-5.
- Biro MA, Waldenstrom U. Team Midwifery care in a tertiary level obstetric service: a randomized controlled trial. *Birth* 2000;27:168-73.

### Noot 20

- Dowswell T, Carroli G, Duley J, et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4). DOI:10.1002/14651858.CD000934.pub2.

### Noot 21

Vanuit NICE

- Villar J, Khan-Neelofur D. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

**Noot 22**

Vanuit NICE

- Waldenstrom U, Turnbull D. A systematic review comparing continuity of Midwifery care with standard maternity services. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:1160-70.

**Noot 23**

- Sandall J, Soltani H, Gates S, et al. Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(8). DOI: 10.1002/14651858.CD004667.pub3.

**Noot 24**

- Hodnett ED, Downe S, Walsh D. Alternative versus conventional institutional settings for birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(8). DOI: 10.1002/14651858.CD000012.pub4.

**Noot 25**

- Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4).

**Noot 26**

Vanuit NICE

- Alexander GR, Tompkins ME, Petersen DJ, et al. Discordance between LMP-based and clinically estimated gestational age: implications for research, programs, and policy. *Public Health Reports* 1995;110:395-402.
- Olesen AW. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28:292-7.
- Taipale P. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:189-94.
- Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Last menstrual period provides the best estimate of gestational length for women in rural Guatemala. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2006;20:290-8.
- Mustafa G, David RJ. Comparative accuracy of clinical estimate versus menstrual gestational age in computerized birth certificates. *Public Health Reports* 2001;116:15-21.
- Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Accuracy of second trimester fetal head circumference and biparietal diameter for predicting the time of spontaneous birth. *Journal of Perinatal Medicine* 2006;34:367-70.
- Nguyen TH. Evaluation of ultrasound-estimated date of delivery in 17,450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele's rule? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999;14:23-8.
- Rowlands S, Royston P. Estimated date of delivery from last menstrual period and ultrasound scan: which is more accurate? *British Journal of General Practice* 1993;43:322-5.

- Okonofua FE. Accuracy of prediction of gestational age by ultrasound measurement of biparietal diameter in Nigerian women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1989;28:217-9.
- Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ. Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstetrics and Gynecology* 1985;65:613-20.
- Kopta MM, May RR, Crane JP. A comparison of the reliability of the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983;145:562-5.
- Selbing A. The pregnant population and a fetal crown-rump length screening program. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1983;62:161-4.

**Noot 27**

Vanuit NICE

- Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(2).
- Selbing A. The pregnant population and a fetal crown-rump length screening program. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1983;62:161-4.
- Bennett KA, Crane JM, O'shea P, et al. First trimester ultrasound screening is effective in reducing post-term labor induction rates: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:1077-81.
- Waldenstrom U, Axelsson O, Nilsson S, et al. Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1988;2:585-8.
- Eik-Nes SH, Salvesen KA, Okland O, et al. Routine ultrasound fetal examination in pregnancy: The 'alesund' randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000;15:473-8.
- Morin I. Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:145-52.

**Noot 28**

Vanuit NICE

- Olesen AW. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28:292-7.

**Noot 29**

Vanuit NICE

- Nguyen TH. Evaluation of ultrasound-estimated date of delivery in 17,450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele's rule? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999;14:23-8.

**Noot 30**

- Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4).

#### Noot 31

- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 32

- Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, et al. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:100-5.
- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:1515-20.

#### Noot 33

- Guidance for Over-The-Counter (OTC) Human Chorionic Gonadotropin (hCG) 510(k)s. Food and Drug Administration (FDA); 2000. <http://fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm092792.pdf>.

#### Noot 34

- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 35

- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 36

Hook-effect: negatief resultaat door oversaturatie waardoor het tracemateriaal wegspoelt, waardoor een vals-negatief testeresultaat bekomen wordt.

- Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, et al. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:100-5
- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 37

- Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, et al. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:100-5.

#### Noot 38

- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:1515-20.

#### Noot 39

- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 40

- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica*

*Chimica Acta* 2011;412:1515-20.

- Test 80678: Human Chorionic Gonadotropin (hCG), quantitative, pregnancy, serum. Mayo Clinic. [http://mayomedicallaboratories.com/interpretive-guide/index.html?alpha=H&unit\\_code=80678](http://mayomedicallaboratories.com/interpretive-guide/index.html?alpha=H&unit_code=80678).

#### Noot 41

- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:1515-20.

#### Noot 42

Vals-positieve resultaten kunnen ontstaan door:

- EUG;
- trofoblast- en andere kankers;
- interferentie door de aanwezigheid van (heterofiele) antilichamen;
- eindstadium van nierinsufficiëntie;
- medicatie: anticonvulsiva, anti-parkinsonmedicatie, bepaalde antilichamen, hypnotica, promethazine en kalmeermiddelen (zoals: phenothiazine);
- exogene IM of orale toediening van recombinant of urinair hCG preparaten.

Vals-negatieve resultaten kunnen ontstaan door:

- te snelle bepaling na conceptie;
- hook-effect door oversaturatie;
- interferentie door antistoffen;
- aanwezigheid van zeer hoge concentraties van hCG-varianten.

- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:1515-20.

- Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clinics in Laboratory Medicine* 2003;23:257-64.

#### Noot 43

- Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. KCE reports 6A (D/2004/10.273/13). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2004.

#### Noot 44

Vanuit NICE

- Wilson LM, Reid AJ, Midmer DK, et al. Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. *Canadian Medical Association Journal* 1996;154:785-99.

#### Noot 45

Vanuit NICE

- Perkin MR, Bland JM. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100:629-34.

#### Noot 46

Vanuit NICE

- Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M. Role of anxi-

ety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American Journal of Epidemiology* 2002;155:293-301.

#### Noot 47

- Essali A, Alabed S, Guul A, Essali N. Preventive interventions for postnatal psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(6). DOI: 10.1002/14651858.CD009991.pub2.

#### Noot 48

- Kavitha T, Klugman RD, Klugman SD. Best practices: antenatal screening for common genetic conditions other than aneuploidy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2010;22:139-45.

#### Noot 49

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 50

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 51

- Benhalima K. The VDV-VVOG-Domus Medica consensus 2012 on screening for pregestational diabetes in early pregnancy and screening for gestational diabetes. *P Belg Roy Acad Med* 2012;2:24-42.
- Benhalima K. Screening naar pregestationele diabetes mellitus bij zwangerschap (swens) en naar zwangerschapsdiabetes: de consensus van de VDV, de VVOG en Domus Medica van 2012. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2013;69:162-8.

#### Noot 52

- Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(11). DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub4.

#### Noot 53

Vanuit KCE-rapport

- Schaaf JM, Ravelli AC, Mol BW, Abu-Hanna A. Development of a prognostic model for predicting spontaneous singleton preterm birth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;164:150-5.

#### Noot 54

- Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N, et al. Prevention of preterm birth in women at risk: selected topics. Good Clinical Practice (GCP). KCE reports 228 (D/2014/10.273/63). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 55

Vanuit NICE

- Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Review article. *Lancet* 2008;371:75-84.

#### Noot 56

Vanuit NICE

- Female genital mutilation: caring for patients and child protection. London: British Medical Association; 2001.

#### Noot 57

Vanuit NICE

- Female genital mutilation. WHO information fact sheet No. 241. Geneva: World Health Organization; 2000.

#### Noot 58

- Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. KCE reports 6A (D/2004/10.273/13). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2004.

#### Noot 59

Vanuit NICE

- Conde-Agudelo A, Belizan JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *British Medical Journal* 2000;321:1255-9.
- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-9.
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2002;346:33-8.

#### Noot 60

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 61

Vanuit NICE

- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2002;346:33-8.

#### Noot 62

Vanuit NICE

- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-9.

#### Noot 63

Vanuit NICE

- Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:642-8.

#### Noot 64

Vanuit NICE

- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107:1410-6.

#### Noot 65

Vanuit NICE

- Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JSD, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabetic Medicine* 1992;9:820-5.
- Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;35:387-9.
- Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Medical Journal of Australia* 2001;174:118-21.
- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Medicine* 2000;17:26-32.
- Schytte T, Jorgensen LG, Brandslund I, et al. The clinical impact of screening for gestational diabetes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004;42:1036-42.
- Weijers RN, Bekedam DJ, Goldschmidt HM, et al. The clinical usefulness of glucose tolerance testing in gestational diabetes to predict early postpartum diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006;44:99-104.
- Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003;82:103-8.
- Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.

#### Noot 66

Vanuit NICE

- Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002;6:1-172.

#### Noot 67

Vanuit NICE

- Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.

#### Noot 68

Vanuit NICE

- Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003;82:103-8.

#### Noot 69

Vanuit NICE

- Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Medical Journal of Australia* 2001;174:118-21.

#### Noot 70

Vanuit NICE

- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Medicine* 2000;17:26-32.

#### Noot 71

- Teh WT, Teede HJ, Paul E, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;51:26-30.

#### Noot 72

- Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD007222.pub3.

#### Noot 73

Vanuit NICE

- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2002;346:33-8.
- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-9.
- Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:642-8.
- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107:1410-6.

#### Noot 74

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 75

- Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(11). DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub4.

#### Noot 76

- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107:1410-6.

#### Noot 77

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 78

Vanuit NICE

- Coustan DR. Methods of screening for and diagnosis



sing of gestational diabetes. *Clinics in Perinatology* 1993;20:593-602.

#### Noot 79

Bron tabel

- <http://nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/aangeboren-afwijkingen/downsyndroom/welke-factoren-beïnvloeden-de-kans-op-het-downsyndroom>.

#### Noot 80

- Bakker R, Steegers EA, Biharie AA, et al. Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;118:500-9.

#### Noot 81

Vanuit NICE

- Female genital mutilation. WHO information fact sheet No. 241. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Momoh C, Ladhani S, Lochrie DP, Rymer J. Female genital mutilation: Analysis of the first twelve months of a southeast London specialist clinic. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:186-91.
- A systematic review of the health complications of female genital mutilation including sequelae in child-birth. Geneva: World Health Organization; 2000.
- McCaffrey M, Jankowska A, Gordon H. Management of female genital mutilation: The Northwick Park Hospital experience. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;102:787-90.
- Jordan JA. Female genital mutilation (female circumcision). *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:94-5.

#### Noot 82

Vanuit NICE

- A systematic review of the health complications of female genital mutilation including sequelae in child-birth. Geneva: World Health Organization; 2000.

#### Noot 83

Vanuit NICE

- A systematic review of the health complications of female genital mutilation including sequelae in child-birth. Geneva: World Health Organization; 2000.

#### Noot 84

- Balogun OO, Hirayama F, Wariki WMV, et al. Interventions for improving outcomes for pregnant women who have experienced genital cutting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD009872.pub2.

#### Noot 85

Vanuit NICE

- Female genital mutilation. WHO information fact sheet No. 241. Geneva: World Health Organization; 2000.

#### Noot 86

Vanuit NICE

- Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M. Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine* 1997;54:848-53.
- Kolstad HA, Brandt LP, Rasmussen K. Chlorinated solvents and fetal damage. Spontaneous abortions, low birth weight and malformations among women employed in the dry-cleaning industry. *Ugeskrift for Laeger* 1990;152:2481-2.
- Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, et al. Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1989;43:346-51.
- Hanke W, Kalinka J, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Heavy physical work during pregnancy: a risk factor for small-for-gestational-age babies in Poland. *American Journal of Industrial Medicine* 1999;36:200-5.

#### Noot 87

Vanuit NICE

- Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95:623-35.

#### Noot 88

Vanuit NICE

- DiFranza JR, Lew, RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *Journal of Family Practice* 1995;40:385-94.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:622-8.
- Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *American Journal of Preventive Medicine* 1999;16:208-15.
- Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:465-72.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1997;34:206-10.
- Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:1026-35.
- Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: A population-based study of risk factors among nulliparous women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:1011-7.

- Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity and smoking on the risk of still-birth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:301-6.
- Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, et al. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *American Journal of Epidemiology* 1988;127:274-82.
- Lumley J. Stopping smoking. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987;94:289-92.
- MacArthur C, Knox EG, Lancashire RJ. Effects at age nine of maternal smoking in pregnancy: experimental and observational findings. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:67-73.
- von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American Journal of Epidemiology* 2002;156:954-61.
- Faden VB, Graubard BI. Maternal substance use during pregnancy and developmental outcome at age three. *Journal of Substance Abuse* 2000;12:329-40.
- Thorogood M, Hillsdon M, Summerbell C. Changing behaviour: cardiovascular disorders. *Clinical Evidence* 2002;8:37-59.
- Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:1933-41.
- Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers. *Obstetrics and Gynecology* 2000;96:967-71.
- Hajek P, West R, Lee A, et al. Randomized controlled trial of a midwife-delivered brief smoking cessation intervention in pregnancy. *Addiction* 2001;96:485-94

#### Noot 89

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 90

Vanuit NICE

- DiFranza JR, Lew, RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *Journal of Family Practice* 1995;40:385-94.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:622-8.
- Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *American Journal of Preventive Medicine* 1999;16:208-15.
- Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:465-72.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1997;34:206-10.

#### Noot 91

Vanuit NICE

- Claussøn B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: A population-based study of risk factors among nulliparous women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:1011-7.
- Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity and smoking on the risk of still-birth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:301-6.
- Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, et al. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *American Journal of Epidemiology* 1988;127:274-82.

#### Noot 92

Vanuit NICE

- Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley K. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(2).

#### Noot 93

- Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(10). DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub4.

#### Noot 94

- Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(8). DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4.

#### Noot 95

- Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD010078.

#### Noot 96

Vanuit NICE

- Gray R, Henderson J. Review of the fetal effects of prenatal alcohol exposure. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2006.
- Mariscal M. Pattern of alcohol consumption during pregnancy and risk for low birth weight. *Annals of Epidemiology* 2006;16:432-8.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, et al. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *British Journal of Dermatology* 2007;156:346-51.

#### Noot 97

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8462. Risico's van alcoholgebruik voor en tijdens de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009.



**Noot 98**

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8462. Risico's van alcoholgebruik voor en tijdens de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009.

**Noot 99**

Vanuit NICE

- Gray R, Henderson J. Review of the fetal effects of prenatal alcohol exposure. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2006.

**Noot 100**

Vanuit NICE

- Mariscal M. Pattern of alcohol consumption during pregnancy and risk for low birth weight. *Annals of Epidemiology* 2006;16:432-8.

**Noot 101**

Vanuit NICE

- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, et al. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *British Journal of Dermatology* 2007;156:346-51.

**Noot 102**

Vanuit NICE

- Gray R, Henderson J. Review of the fetal effects of prenatal alcohol exposure. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2006.

**Noot 103**

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8462. Risico's van alcoholgebruik voor en tijdens de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009.

**Noot 104**

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8462. Risico's van alcoholgebruik voor en tijdens de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009.

**Noot 105**

Vanuit NICE

- English DR, Hulse GK, Milne E, et al. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997;92:1553-60.

**Noot 106**

Vanuit NICE

- Faden VB, Graubard BI. Maternal substance use during pregnancy and developmental outcome at age three. *Journal of Substance Abuse* 2000;12:329-40.

**Noot 107**

Vanuit NICE

- English DR, Hulse GK, Milne E, et al. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997;92:1553-60.

**Noot 108**

Vanuit NICE

- Faden VB, Graubard BI. Maternal substance use during pregnancy and developmental outcome at age three. *Journal of Substance Abuse* 2000;12:329-40.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109:21-7.

**Noot 109**

Vanuit NICE

- Ledward RS. Drugs in pregnancy. In: Studd J, editor. *Progress in Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.

**Noot 110**

Vanuit NICE

- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: British National Formulary; 2003. [www.bnf.org](http://www.bnf.org).

**Noot 111**

- <http://domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/depressie.html>.

**Noot 112**

Vanuit NICE

- Newberger EH, Barkan SE, Lieberman ES, et al. Abuse of pregnant women and adverse birth outcome: current knowledge and implications for practice. *Journal of the American Medical Association* 1992;267:2370-2.

**Noot 113**

Vanuit NICE

- Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du MJ. Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2001;164:1567-72.

**Noot 114**

Vanuit NICE

- Janssen PA, Holt VL, Sugg NK, et al. Intimate partner violence and adverse pregnancy outcomes: A population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:1341-7.

**Noot 115**

- Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, Dowswell T. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD009414.pub2.

**Noot 116**

Vanuit NICE

- Wilson LM, Reid AJ, Midmer DK, et al. Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. *Canadian Medical Association Journal* 1996;154:785-99.
- Perkin MR, Bland JM. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complica-

ons. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100:629-34.

- Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American Journal of Epidemiology* 2002;155:293-301.
- Lundy BL, Jones NA, Field T. Prenatal depression effects on neonates. *Infant Behavior and Development* 1999;22:119-29.
- Murray D, Cox JL. Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 1990;8:99-107.
- Bolton HL, Hughes PM, Turton P. Incidence and demographic correlates of depressive symptoms during pregnancy in an inner London population. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 1998;19:202-9.
- Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *British Medical Journal* 2001;323:257-60.
- Austin M-P, Lumley J. Antenatal screening for postnatal depression: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107:10-7.
- Hayes BA, Muller R, Bradley BS. Perinatal depression: a randomized controlled trial of an antenatal education intervention for primiparas. *Birth* 2001;28:28-35.
- Brugha TS, Wheatly S, Taub NA, et al. Pragmatic randomized trial of an antenatal intervention to prevent post-natal depression by reducing psychosocial risk factors. *Psychological Medicine* 2000;30:1273-81.

#### Noot 117

- Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

#### Noot 118

- Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.

#### Vanuit NICE

- Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:698-709.

#### Noot 119

##### Vanuit NICE

- Lundy BL, Jones NA, Field T. Prenatal depression effects on neonates. *Infant Behavior and Development* 1999;22:119-29.

#### Noot 120

- Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD001134.pub3.

#### Noot 121

- Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.

#### Noot 122

##### Vanuit NICE

- Violence against women. London: RCOG Press; 1997.
- Johnson JK, Haider F, Ellis K, et al. The prevalence of domestic violence in pregnant women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:272-5.
- Newberger EH, Barkan SE, Lieberman ES, et al. Abuse of pregnant women and adverse birth outcome: current knowledge and implications for practice. *Journal of the American Medical Association* 1992;267:2370-2.
- Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du MJ. Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2001;164:1567-72.
- Cokkinides VE, Coker AL, Sanderson M, et al. Physical violence during pregnancy: maternal complications and birth outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:661-6.
- Janssen PA, Holt VL, Sugg NK, et al. Intimate partner violence and adverse pregnancy outcomes: A population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:1341-7.
- Domestic abuse in pregnancy. London: Royal College of Midwives (RCM); 1999.
- Domestic violence. London: Royal College of Psychiatrists (RCPsych); 2002.
- Wathen CN, MacMillan HL. Interventions for violence against women. Scientific review. *JAMA* 2003;289:589-600.
- Ramsay J, Richardson J, Carter YH, et al. Should health professionals screen women for domestic violence? Systematic review. *British Medical Journal* 2002;325:314-8.
- Cann K, Withnell S, Shakespeare J, et al. Domestic violence: a comparative survey of levels of detection, knowledge, and attitudes in healthcare workers. *Public Health* 2001;115:89-95.
- Domestic violence: A resource manual for health care professionals. London: Department of Health; 2000.

#### Noot 123

##### Vanuit NICE

- Wathen CN, MacMillan HL. Interventions for violence against women. Scientific review. *JAMA* 2003;289:589-600.

#### Noot 124

##### Vanuit NICE

- Ramsay J, Richardson J, Carter YH, et al. Should health professionals screen women for domestic vi-

olence? Systematic review. *British Medical Journal* 2002;325:314-8.

#### Noot 125

- Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, Dowswell T. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD009414.pub2.

#### Noot 126

Vanuit NICE

- Nelson HD, Bougatsos C, Blazina I. Screening Women for Intimate Partner Violence: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of Internal Medicine* 2012;156:796-808.

#### Noot 127

- Jahanfar S, Howard LM, Medley N. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD009414.pub3.

#### Noot 128

Vanuit NICE

- Dawes MG, Grudzinskas JG. Repeated measurement of maternal weight during pregnancy. Is this a useful practice? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991;98:189-94.
- Nutrition during pregnancy. Washington DC: National Academy Press; 1990.
- Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *Journal of Nutrition* 1996;126:146-53.
- Bergmann MM, Flagg EW, Miracle-McMahill HL, Boeing H. Energy intake and net weight gain in pregnant women according to body mass index (BMI) status. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1997;21:1010-7.

#### Noot 129

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 130

Vanuit NICE

- Siega-Riz, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *Journal of Nutrition* 1996;126:146-53.

#### Noot 131

Vanuit NICE

- Nehring I, Schmolz S, Beyerlein A, et al. Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011;94:1225-331.

- Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, et al. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;118:278-84.

- Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye ARA. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;11:81.

- Thangaratnam S, Rogoziriska E, Jolly K, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *British Medical Journal* 2012;344. DOI: 10.1136/bmj.e2088.

#### Noot 132

- Furber CM, McGowan L, Bower P, et al. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD009334.pub2.

#### Noot 133

Vanuit NICE

- Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, et al. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;156:894-8
- Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study.
- *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172:642-8.
- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1410-6.
- Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:589-94.

#### Noot 134

Vanuit NICE

- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107.

#### Noot 135

Vanuit NICE

- Chambers S, Pons JC, Richard A, et al. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:103-8.
- Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:434-5

- Goldenberg RL. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *American Journal of Public Health* 1998;88:233-8.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178:1035-40.
- Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1995;86:800-4.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184:652-5.
- Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, et al. Prediction of preterm delivery: is it substantially improved by routine vaginal examinations? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:1042-8.

### Noot 136

Vanuit NICE

- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184:652-5.
- Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, et al. Prediction of preterm delivery: is it substantially improved by routine vaginal examinations? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:1042-8.
- Chambers S, Pons JC, Richard A, et al. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:103-8.
- Parikh MN, Mehta AC. Internal cervical os during the second half of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* 1961;68:818-21.
- Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:434-5.

### Noot 137

- Alexander S, Boulvain MG, Ceysens E, Haelterman WH. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Published Online*; 2010.

### Noot 138

Vanuit NICE

- Guidelines for the Blood Transfusion Service. UK Blood Transfusion Services; 2002. [www.transfusionguidelines.org.uk/uk\\_guidelines/ukbts6\\_501.html](http://www.transfusionguidelines.org.uk/uk_guidelines/ukbts6_501.html).
- Whittle MJ. Antenatal serology testing in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:195-6.
- Brouwers HA, Overbeeke MA, Schaasberg W, et al.

What is the best predictor of the severity of ABO-haemolytic disease of the newborn? *Lancet* 1988;2:641-4.

- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Blood transfusion in clinical medicine. Oxford: Blackwell Science; 1997.
- Shanwell A, Sallander S, Bremme K, Westgren M. Clinical evaluation of a solid-phase test for red cell antibody screening of pregnant women. *Transfusion* 1999;39:26-31.
- Filbey D, Hanson U, Weststrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995;74:687-92.
- British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfusion Medicine* 1996;6:71-4.
- Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. Technology Appraisal Guidance. National Institute for Clinical Excellence; 2002. [www.nice.org.uk/pdf/prophylaxisFetalguidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/prophylaxisFetalguidance.pdf).

### Noot 139

- Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD000020.pub2.

### Noot 140

Vanuit NICE

- Shanwell A, Sallander S, Bremme K, Westgren M. Clinical evaluation of a solid-phase test for red cell antibody screening of pregnant women. *Transfusion* 1999;39:26-31.
- Filbey D, Hanson U, Weststrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995;74:687-92.

### Noot 141

- Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD007885.pub2.

### Noot 142

- Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, et al. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD009617.pub2.

### Noot 143

Van NICE

- Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy.

*Clinical Haematology* 1985;14:601-12.

- Ramsey M, James D, Steer P, et al. Normal values in pregnancy. 2nd ed. London: WB Saunders; 2000.
- Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *British Medical Journal* 1995;310:489-91.
- Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, et al. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *American Journal of Epidemiology* 1998;148:998-1006.
- Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2002;13:1-29.

#### Noot 144

Vanuit NICE

- Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

#### Noot 145

Vanuit NICE 2008

- Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *British Medical Journal* 1995;310:489-91.
- Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, et al. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *American Journal of Epidemiology* 1998;148:998-1006.

#### Noot 146

- Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2.

#### Noot 147

- Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(10). DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub3.

#### Noot 148

Vanuit NICE

- Ostrowsky JT, Lippman A, Scriver CR. Cost-benefit analysis of a thalassemia disease prevention program. *American Journal of Public Health* 1985;75:732-6.
- Chasen ST, Loeb-Zeitlin S, Landsberger EJ. Hemoglobinopathy screening in pregnancy: comparison of two protocols. *American Journal of Perinatology* 1999;16:175-80.
- Phelan L, Bain BJ, Roper D, et al. An analysis of relative costs and potential benefits of different policies

for antenatal screening for beta thalassaemia trait and variant haemoglobins. *Journal of Clinical Pathology* 1999;52:697-700.

- Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, et al. Organisation and cost-effectiveness of antenatal haemoglobinopathy screening and follow up in a community-based programme. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:486-91.
- Rogers M, Phelan L, Bain B. Screening criteria for beta thalassaemia trait in pregnant women. *Journal of Clinical Pathology* 1995;48:1054-6.
- Bain BJ. Screening of antenatal patients in a multiethnic community for beta thalassaemia trait. *Journal of Clinical Pathology* 1988;41:481-5.
- Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sa-nguansemsri T, et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia traits. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2005;31:198-201.
- Ghosh A, Woo JS, Wan CW, et al. Evaluation of a prenatal screening procedure for beta-thalassaemia carriers in a Chinese population based on the mean corpuscular volume. *Prenatal Diagnosis* 1985;5:59-65.
- Sin SY, Ghosh A, Tang LC, et al. Ten years' experience of antenatal mean corpuscular volume screening and prenatal diagnosis for thalassaemias in Hong Kong. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2000;26:203-8.
- Yeo GS, Tan KH, Liu TC. Screening for beta thalassaemia and HbE traits with the mean red cell volume in pregnant women. *Annals Academy of Medicine Singapore* 1994;23:363-6.
- Modell B, Darlison M, Khan M, et al. Role of genetic diagnosis registers in ongoing consultation with the community. *Journal of Community Genetics* 2000;3:144-7.
- Ahmed S, Green JM, Hewison J. Attitudes towards prenatal diagnosis and termination of pregnancy for thalassaemia in pregnant Pakistani women in the North of England. *Prenatal Diagnosis* 2006;26:248-57.
- Ahmed S, Green J, Hewison J. Antenatal thalassaemia carrier testing: women's perceptions of "information" and "consent". *Journal of Medical Screening* 2005;12:69-77.
- Durosini MA, Odebiyi AI, Akinola NO, et al. Acceptability of prenatal diagnosis of sickle cell anaemia by a sample of the Nigerian population. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 1997;26:55-8.
- Dyson SM, Culley L, Gill C, et al. Ethnicity questions and antenatal screening for sickle cell/thalassaemia in England: a randomised controlled trial of two questionnaires. *Ethnicity and Health* 2006;11:1 69-89.
- Greengross P, Hickman M, Gill M, et al. Outcomes of universal antenatal screening for haemoglobinopathies. *Journal of Medical Screening* 1999;6:3-10.
- Thomas P, Oni L, Alli M, et al. Antenatal screening



for haemoglobinopathies in primary care: a whole system participatory action research project. *British Journal of General Practice* 2005;55:424-8.

#### Noot 149

- Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. KCE reports 6A (D/2004/10.273/13). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2004.

#### Noot 150

Vanuit NICE

- Ahmed S, Green JM, Hewison J. Attitudes towards prenatal diagnosis and termination of pregnancy for thalassaemia in pregnant Pakistani women in the North of England. *Prenatal Diagnosis* 2006; 26:248-57.

#### Noot 151

Vanuit NICE

- Rogers M, Phelan L, Bain B. Screening criteria for beta thalassaemia trait in pregnant women. *Journal of Clinical Pathology* 1995;48:1054-6.
- Bain BJ. Screening of antenatal patients in a multiethnic community for beta thalassaemia trait. *Journal of Clinical Pathology* 1988;41:481-5.
- Chasen ST, Loeb-Zeitlin S, Landsberger EJ. Hemoglobinopathy screening in pregnancy: comparison of two protocols. *American Journal of Perinatology* 1999;16:175-80.

#### Noot 152

Vanuit NICE

- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1991-2002.

#### Noot 153

Vanuit NICE

- Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1967;97:723-38.
- Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2:925-8.
- Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *British Medical Journal* 1987;294:1579-82.
- Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *British Medical Journal* 1987;295:270.
- LeBlanc AL, McGanity WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy: a survey of 1300 pregnant patients. *Biologie Médicale* 1964;22:336-47.
- Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;395-9.
- Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;591-3.
- Elder HA, Santamarina BAG, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during

pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1971;111:441-62.

- Gold EM, Traub FB, Daichman I, Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1966;27:206-9.
- Mulla N. Bacteriuria in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1960;16:89-92.
- Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine* 1967;46:385-407.
- Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clinical Infectious Diseases* 1992;14:927-32.
- Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infectious Disease Clinics of North America* 1987;1:807-22.
- The US Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria, hematuria and proteinuria. *American Family Physician* 1990;42:389-95.
- Etherington IJ, James DK. Reagent strip testing of antenatal urine specimens for infection. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100:806-8.
- Shelton SD, Boggess KA, Kirvan K, et al. Urinary interleukin-8 with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:583-6.
- Millar L, Debuque L, Leialoha C, et al. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95:601-4.
- McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:1076-9.
- Robertson AW, Duff P. The nitrite and leukocyte esterase tests for the evaluation of asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Obstetrics and Gynecology* 1988;71:878-81.
- Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993;270:1971-4.
- Tincello DG, Richmond DH. Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. *British Medical Journal* 1998;316:435-7.
- Abyad A. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: urinalysis vs. urine culture. *Journal of Family Practice* 1991;33:471-4.
- Graninger W, Fleischmann D, Schneeweiss B, et al. Rapid screening for bacteriuria in pregnancy. *Infection* 1992;20:9-11.

#### Noot 154

Vanuit NICE

- Smaill, F. Antibiotic treatment for symptomatic bacteriuria: antibiotic vs. no treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3):1-5.
- Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

**Noot 155**

- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Published Online*; 2009.

**Noot 156**

Vanuit NICE

- Summers PR, Biswas MK, Pastorek JG, et al. The pregnant hepatitis B carrier: evidence favoring comprehensive antepartum screening. *Obstetrics and Gynecology* 1987;69:701-4.

**Noot 157**

- [http://kindengezin.be/img/2013\\_Vaccinatieschema\\_web.pdf](http://kindengezin.be/img/2013_Vaccinatieschema_web.pdf).

**Noot 158**

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI:10.1002/14651858.CD007879.pub2.

Vanuit review

- Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical Chemistry* 1997;43:1500-6.
- McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska Native carriers. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:1051-4.
- Beasley RP, Hwang LY. *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando: Grune and Stratton; 1984.

**Noot 159**

Vanuit NICE

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51:1-80.

**Noot 160**

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI:10.1002/14651858.CD007879.pub2.

Vanuit review

- Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al, editors. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

**Noot 161**

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI:10.1002/14651858.CD007879.pub2.

Vanuit review

- Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6.

**Noot 162**

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI:10.1002/14651858.CD007879.pub2.

Vanuit review

- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology* 1977;105:94-8.
- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740-5.

**Noot 163**

Vanuit Cochrane review

- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105:94-8.

**Noot 164**

Vanuit NICE

- Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* 1999;353:1035-9.

**Noot 165**

Vanuit NICE

- Ingraham NR Jr. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. *Acta Dermato-Venereologica* 1951;31:60-88.
- UK national guidelines on the management of early syphilis. Medical Society for the Study of Venereal Diseases; 2002.
- Goh BT, Van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *International Journal of STD and AIDS* 2001;12:14-26.

### Noot 166

Een infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) is bij ons de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare infectie (SOI). Een meerderheid van de infecties verloopt asymptomatisch, maar complicaties en sequellen zijn frequent en ernstig. Vooral het voorkomen van PID (Pelvic Inflammatory Disease) met als mogelijke gevolgen chronische pijn, infertiliteit en buitenbaarmoederlijke zwangerschap maken van chlamydia een reëel gezondheidsprobleem, dat geassocieerd wordt met een belangrijke morbiditeit en hoge economische kost.

- <http://domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chlamydia.html>.

### Noot 167

Vanuit NICE

- Boxall E, Skidmore S, Evans C, Nightingale S. The prevalence of hepatitis B and C in an antenatal population of various ethnic origins. *Epidemiology and Infection* 1994;113:523-8.
- Brook MG, Lever AM, Kelly D, Rutter D, et al. Antenatal screening for hepatitis B is medically and economically effective in the prevention of vertical transmission: three years experience in a London hospital. *Quarterly Journal of Medicine* 1989;71:313-7.
- Chrystie I, Sumner D, Palmer S, et al. Screening of pregnant women for evidence of current hepatitis B infection: selective or universal? *Health Trends* 1992;24:13-5.
- Derso A, Boxall EH, Tarlow MJ, Flewett TH. Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. *British Medical Journal* 1978;15:949-52.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology* 1977;105:94-8.
- Beasley RP, Hwang LY. *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando: Grune and Stratton; 1984.
- Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. *Vaccine* 1998;16:52-5.
- Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, et al. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection. *Journal of Tropical Pediatrics* 1992;38:247-51.
- Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6.
- Zhu Q. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. *Chinese Medical Journal* 1997;110:145-7.

- Lo K, Tsai Y, Lee S, et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepato-gastroenterology* 1985;32:65-8.
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
- Nair PV, Weissman JY, Tong MJ, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1984;87:293-8.
- Xu ZY, Liu CB, Francis DP. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985;76:713-8.
- Balmer S, Bowens A, Bruce E, et al. Quality management for screening: report to the National Screening Committee. Leeds: Nuffield Institute for Health; 2000.
- Summers PR, Biswas MK, Pastorek JG, et al. The pregnant hepatitis B carrier: evidence favoring comprehensive antepartum screening. *Obstetrics and Gynecology* 1987;69:701-4.
- Chaita TM, Graham SM, Maxwell SM, et al. Salivary sampling for hepatitis B surface antigen carriage: a sensitive technique suitable for epidemiological studies. *Annals of Tropical Paediatrics* 1995;15:135-9.

### Noot 168

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD007879.pub3.

### Noot 169

Vanuit NICE

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51:1-80.
- Unlinked Anonymous Surveys Steering Group. Prevalence of HIV and hepatitis infections in the United Kingdom 2001. Annual report of the Unlinked Anonymous Prevalence Monitoring Programme. London: Department of Health; 2002. [www.doh.gov.uk/hivhepatitis/hivhepatitis2001.pdf](http://www.doh.gov.uk/hivhepatitis/hivhepatitis2001.pdf).
- Unlinked Anonymous Surveys Steering Group. Prevalence of HIV and hepatitis infections in the United Kingdom 2000. Annual report of the Unlinked Anonymous Prevalence Monitoring Programme. London: Department of Health; 2001.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076



Study Group. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1173-80.

- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.
- Duong T, Ades AE, Gibb DM, et al. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data. *British Medical Journal* 1999;319:1227-9.
- AIDS and HIV infection in the United Kingdom: monthly report. *CDR Weekly* 2001;11:10-15. [www.phls.org.uk/publications/cdr/PDFfiles/2001/cdr1701.pdf](http://www.phls.org.uk/publications/cdr/PDFfiles/2001/cdr1701.pdf).
- Samson L, King S. Evidence-based guidelines for universal counselling and offering of HIV testing in pregnancy in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 1998;158:1449-57. [erratum *CMAJ* 1999;159:22].
- Van Doornum GJJ, Buimer M, Gobbers E, et al. Evaluation of an expanded two-ELISA approach for confirmation of reactive serum samples in an HIV-screening programme for pregnant women. *Journal of Medical Virology* 1998;54:285-90.
- Public Health Laboratory Service AIDS Diagnosis Working Group. Towards error free HIV diagnosis: notes on laboratory practice. *PHLS Microbiology Digest* 1992;9:61-4.
- Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9. [erratum *Lancet* 1999;353:1714].
- Ricci E, Parazzini F. Caesarean section and antiretroviral treatment. *Lancet* 2000;355:496.
- Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a sub-study of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:181-8.
- Palumbo P, Holland B, Dobbs T, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *Journal of Infectious Diseases* 2001;184:1120-6.

#### Noot 170

Vanuit NICE

- Samson L, King S. Evidence-based guidelines for universal counselling and offering of HIV testing in pregnancy in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 1998;158:1449-57. [erratum *CMAJ* 1999;159:22].

#### Noot 171

Vanuit NICE

- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1173-80.
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.
- Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- Ricci E, Parazzini F. Caesarean section and antiretroviral treatment. *Lancet* 2000;355:496.

#### Noot 172

- Hensen B, Baggaley R, Wong VJ, et al. Universal voluntary HIV testing in antenatal care settings: a review of the contribution of provider-initiated testing and counselling. *Tropical Medicine and International Health* 2012;17:59-70.
- Siegfried N, Van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother to child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub3.

#### Noot 173

- Siegfried N, Van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother to child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub3.

#### Noot 174

Vanuit NICE

- Egglestone SI, Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Communicable disease and public health/PHLS* 2000;3:158-62.
- Doherty L, Fenton KA, Jones J, et al. Syphilis: old problem, new strategy. *British Medical Journal* 2002;325:153-6.
- Sexually Transmitted Disease Surveillance 1993. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
- Flowers J, Camilleri-Ferrante. Antenatal screening for syphilis in East Anglia: a cost-benefit analysis. Cambridge: Institute of Public Health; 1996.
- STD Section, HIV and STD Division, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, with the PHLS Syphilis Working Group. Report to the National Screening Committee. Antenatal Syphilis Screening in the UK: A Systematic Review and National Options Appraisal with Recommendations. London: PHLS; 1998.

- Sexually transmitted infections in the UK: new episodes seen at *Genitourinary Medicine Clinics*, 1995–2000. London: PHLS; 2001.
- Ingraham NR Jr. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. *Acta Dermato-Venereologica* 1951;31:60–88.
- UK national guidelines on the management of early syphilis. London: Medical Society for the Study of Venereal Diseases; 2002.
- Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *International Journal of STD and AIDS* 2001;12:14–26.
- Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, Good FL. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *New England Journal of Medicine* 1952;247:48–52.
- Rotchford K, Lombard C, Zuma K, Wilkinson D. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Tropical Medicine and International Health* 2000;5:800–4.
- Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: Screening of confirmatory test? *Journal of Clinical Pathology* 1992;45:37–41.
- Young H, Moyes A, McMillan A, Robertson DHH. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourinary Medicine* 1989;65:72–8.
- Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy [protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:5–8.
- Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:948–57.
- Hashisaki P, Wertzberger GG, Conrad GL, Nicholes CR. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sexually Transmitted Diseases* 1983;10:36–8.

#### Noot 175

Vanuit NICE

- Egglestone SI, Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Communicable disease and public health/PHLS* 2000;3:158–62.
- STD Section, HIV and STD Division, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, with the PHLS Syphilis Working Group. Report to the National Screening Committee. Antenatal syphilis screening in the UK: a systematic review and national options appraisal with recommendations. London: PHLS; 1998.

#### Noot 176

Vanuit NICE

- Walker, GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy [protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
  - Ingraham NR Jr. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. *Acta Dermato-Venereologica* 1951;31:60–88.
- In een US studie over de effectiviteit van behandeling met penicilline werd een 98,2% succesgraad ter preventie van congenitale syfilis geobserveerd.
- Vanuit NICE
- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:5–8.

#### Noot 177

Vanuit NICE

- Rotchford K, Lombard C, Zuma K, Wilkinson D. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Tropical Medicine and International Health* 2000;5:800–4.

#### Noot 178

Vanuit NICE

- Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, et al. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. *BMC Public Health* 2001;11(Suppl 3):S3.

#### Noot 179

- Blencowe H, Cousens S, Kamb M, et al. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):S9.

#### Noot 180

- Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2013;8:e56713.

#### Noot 181

Vanuit NICE

- New Frontiers: annual report of the national chlamydia screening programme in England 2005/06. London: HPA; 2006.
- Smith JW, Rogers RE, Katz BP, et al. Diagnosis of chlamydial infection in women attending antenatal and gynecologic clinics. *Journal of Clinical Microbiology* 1987;25:868–72.
- Baselski VS, McNeeley SG. A comparison of nonculture-dependent methods for detection of chlamydia trachomatis infections in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology* 1987;70:47–52.
- Stamm WE, Harrison HR, Alexander ER, et al. Diagnosis of chlamydia trachomatis infections by direct immunofluorescence staining of genital secretions.

- ons. A multicenter trial. *Annals of Internal Medicine* 1984;10:6381-41.
- Garland SM, Tabrizi S, Hallo J, Chen S. Assessment of chlamydia trachomatis prevalence by PCR and LCR in women presenting for termination of pregnancy. *Sexually Transmitted Infections* 2000;76:173-6.
  - Andrews WW, Lee HH, Roden WJ, et al. Detection of genitourinary tract chlamydia trachomatis infection in pregnant women by ligase chain reaction assay. *Obstetrics and Gynecology* 1997;89:556-60.
  - Thejls H, Gnarp H, Gnarp H, et al. Expanded gold standard in the diagnosis of chlamydia trachomatis in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. *Genitourinary Medicine* 1994;70:300-3.
  - Macmillan S, McKenzie H, Templeton A. Parallel observation of four methods for screening women under 25 years of age for genital infection with chlamydia trachomatis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003;107:68-73.
  - Renton A. Chlamydia trachomatis in cervical and vaginal swabs and urine specimens from women undergoing termination of pregnancy. *International Journal of STD and AIDS* 2006;17:443-7.
  - Hosein IK, Kaunitz AM, Craft SJ. Detection of cervical chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae with deoxyribonucleic acid probe assays in obstetric patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;167:588-91.
  - Yang LI, Panke ES, Leist PA, et al. Detection of chlamydia trachomatis endocervical infection in asymptomatic and symptomatic women: comparison of deoxyribonucleic acid probe test with tissue culture. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;165:1444-53.
  - Asbill KK, Higgins RV, Bahrani-Mostafavi Z, et al. Detection of neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis colonization of the gravid cervix including commentary by Mammel JB with author response. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;183:340-6.
  - Spence MR. A correlative study of papanicolaou smear, fluorescent antibody, and culture for the diagnosis of chlamydia trachomatis. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:691-5.
  - Martin DH, Eschenbach DA, Cotch MF, et al. Double-blind placebo-controlled treatment trial of chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women. Infectious diseases. *Obstetrics and Gynecology* 1997;5:10-7.
  - Ryan Jr GM, Abdella TN, McNeeley SG, et al. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:34-9.
  - Cohen I, Veille J-C, Calkins BM. Improved pregnancy

outcome following successful treatment of chlamydia infection. *JAMA* 1990;263:3160-3.

- Black-Payne C, Ahrabi MM, Bocchini JA, et al. Treatment of chlamydia trachomatis identified with chlamydiazyme during pregnancy. Impact on perinatal complications and infants. *Journal of Reproductive Medicine* 1990;35:362-7.
- Rivlin ME, Morrison JC, Grossman JH. Comparison of pregnancy outcome between treated and untreated women with chlamydia cervicitis. *Journal of the Mississippi State Medical Association* 1997;38:404-7.
- McMillan JA, Weiner LB, Lamberson HV, et al. Efficacy of maternal screening and therapy in the prevention of chlamydia infection of the newborn. *Infection* 1985;13:263-6.

## Noot 182

- Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, et al. Actieve opsporing van chlamydia trachomatis in de huisartsenpraktijk. Aanbeveling voor goede praktijkvoering. Antwerpen: Domus Medica; 2004.

## Noot 183

Vanuit NICE

- Martin DH, Eschenbach DA, Cotch MF, et al. Double-blind placebo-controlled treatment trial of chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women. Infectious diseases. *Obstetrics and Gynecology* 1997;5:10-7.

## Noot 184

Vanuit NICE

- Miller E, Waight P, Gay N, et al. The Epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign: fourth joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme. *Communicable Diseases Report* 1997;7:R26-32.

## Noot 185

Vanuit NICE

- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. Hepatitis C virus infection in pregnant women and their children. *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2000;12:21-8.

## Noot 186

Vanuit NICE

- Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:1-23.
- Tookey P. Antenatal screening for rubella. Personal communication; 2002.
- Miller E, Waight P, Gay N, et al. The Epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign: fourth joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme. *Communicable Diseases Report* 1997;7:R26-32.

- Tookey PA, Corina-Borja M, Peckham CS. Rubella susceptibility among pregnant women in North London, 1996–1999. *Journal of Public Health Medicine* 2002;24:211–6.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781–4.
- Grangeot-Keros L, Enders G. Evaluation of a new enzyme immunoassay based on recombinant rubella virus-like particles for detection of immunoglobulin M antibodies to rubella virus. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35:398–401.
- Morgan-Capner P, Crowcroft NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). On behalf of the PHLS joint working party of the advisory committees of virology and vaccines and immunisation. *Communicable disease and public health/PHLS* 2002;5:59–71.
- Grillner L, Forsgren M, Barr B. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th–24th weeks of gestation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1983;15:321–5.
- Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;1:244–6.
- Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:1117.

#### Noot 187

Vanuit NICE

- Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:1–23.

#### Noot 188

- <http://zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Ziekte lijst-A-Z/Rubella>

#### Noot 189

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiegids. <http://he-alth.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/10758445.pdf>.

#### Noot 190

Vanuit NICE

- Tookey PA, Corina-Borja M, Peckham CS. Rubella susceptibility among pregnant women in North London, 1996–1999. *Journal of Public Health Medicine* 2002;24:211–6.

#### Noot 191

Vanuit NICE

- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781–4.

#### Noot 192

Vanuit NICE

- Morgan-Capner P, Crowcroft NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). On behalf of the PHLS joint working party of the advisory committees of virology and vaccines and immunisation. *Communicable disease and public health/PHLS* 2002;5:59–71.

#### Noot 193

Vanuit NICE

- Eskild A, Oxman A, Magnus P, et al. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *Journal of Medical Screening* 1996;3:188–94.
- Ades AE, Parker S, Gilbert R, et al. Maternal prevalence of toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. *Epidemiology and Infection* 1993;110:127–33.
- Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the UK. *Journal of Infection* 1998;36:189–96.
- Lebech M, Andersen O, Christensen NC, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999;353:1834–7.
- Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *British Medical Journal* 2000;321:142–7.
- Pratlong F, Boulot P, Villena I, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:552–7.
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829–33.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:410–5.
- Cubitt WD, Ades AE, Peckham CS. Evaluation of five commercial assays for screening antenatal sera for antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Journal of Clinical Pathology* 1992;45:435–8.
- Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening* 2002;9:135–41.
- Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital

toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *British Medical Journal* 1999;318:1511-14.

- Garland SM, O'Reilly MA. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. *Drug Safety* 1995;13:188-205.
- Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:457-64

#### Noot 194

- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD006171.pub2.

#### Noot 195

Vanuit NICE

- Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90:457-64.

#### Noot 196

Vanuit NICE

- Ryan M, Miller E, Waight P. Cytomegalovirus infection in England and Wales: 1992 and 1993. *Communicable Diseases Report* 1995;5:R74-6.
- Preece PM, Tookey P, Ades A, Peckham CS. Congenital cytomegalovirus infection: predisposing maternal factors. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1986;40:205-9.
- Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983;1352-5.
- Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998;19:407-63. [erratum 1998;19:493].
- Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *New England Journal of Medicine* 1985;313:1270-4.

#### Noot 197

Vanuit NICE

- Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983;1352iv.

#### Noot 198

Vanuit NICE

- Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998;19:407.
- Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *New England Journal of Medicine* 1985;313:1270.

#### Noot 199

- McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, et al. Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD008371.pub2.

#### Noot 200

Vanuit NICE

- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. Hepatitis C virus infection in pregnant women and their children. *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2000;12:21-8.
- Whittle M, Peckham C, Anionwu E, et al. Antenatal screening for hepatitis C. Working party report on screening for hepatitis C in the UK. UK National Screening Committee; 2002. [www.nelh.nhs.uk/screening/antenatal\\_pps/Hep\\_C\\_NSC.pdf](http://www.nelh.nhs.uk/screening/antenatal_pps/Hep_C_NSC.pdf).
- Ades AE, Parker S, Walker J, et al. HCV prevalence in pregnant women in the UK. *Epidemiology and Infection* 2000;125:399-405.
- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *Journal of Infectious Diseases* 2000;182:1511-4.
- Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20:10-4.
- Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995;14:195-9.
- Tovo PA, Pembrey L, Newell M-L. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *Journal of Infectious Diseases* 2001;181:419-24.
- Ketzinel-Gilad M, Colodner SL, Hadary R, et al. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2000;19:267-74.
- Lin HH, Kao J-H. Effectiveness of second- and third-generation immunoassays for the detection of hepatitis C virus infection in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2000;26:265-70.
- Vrielink H, Reesink HW, van den Burg PJ. Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. *Vox Sanguinis* 1997;72:67-70.
- Zaaijer HL, Vrielink H, Van Exel-Oehlers PJ, et al. Confirmation of hepatitis C infection: a comparison of five immunoblot assays. *Transfusion* 1993;33:634-8.

#### Noot 201

Vanuit NICE

- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal



delivery, and negative anti-NS4 antibody. *Journal of Infectious Diseases* 2000;182:1511-4.

- Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20:10-4.

#### Noot 202

- McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD005546.pub2.

Vanuit review:

- Ceci O, Margiotto M, Mareello F, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;33:570-5.
- Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *Journal of Medical Virology* 2002;67:137-42.
- Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *British Medical Journal* 1997;315:333-7.
- Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *British Medical Journal* 1998;317:437-41.

#### Noot 203

- McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD005546.pub2.

#### Noot 204

Hoeveelheid cafeïne in veelvoorkomende producten:

- een kop instant koffie: 100 mg
- een kop gefilterde koffie: 140 mg
- een tas thee: 75 mg
- een blik cola: 40 mg
- een blik energiedrank: 80 mg
- een zwarte chocoladereep van 50 g: 50 mg
- een reep melkchocolade van 50 g: 25 mg

- <http://nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/foods-to-avoid-pregnant.aspx>.

#### Noot 205

Vanuit NICE

- Kramer, MS. Nutritional advice in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):1-10.
- Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *New England Journal of Medicine* 1996;334:770-6.

- Disease facts: Salmonella. *Public Health Laboratory Service Press Release*; 2001.
- BNF Information. Diet through life: pregnancy. British Nutrition Foundation; 2003. [www.nutrition.org.uk/](http://www.nutrition.org.uk/).
- van den Broek N, Kulier R, Gulmezoglu AM, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):1-21.
- Dolk HM, Nau H, Hummler H, Barlow SM. Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999;83:31-6.
- Oakley GP Jr, Erickson JD. Vitamin A and birth defects. Continuing caution is needed. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1414-5.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1369-73.
- Eskild A, Oxman A, Magnus P, et al. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *Journal of Medical Screening* 1996;3:188-94.
- Ades AE, Parker S, Gilbert R, et al. Maternal prevalence of toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. *Epidemiology and Infection* 1993;110:127-33.
- Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the UK. *Journal of Infection* 1998;36:189-96.
- Lebech M, Andersen O, Christensen NC, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999;353:1834-7.
- Cook AJ, Gilbert RE, Buffalano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *British Medical Journal* 2000;321:142-7.
- Pratlong F, Boulot P, Villena I, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:552-7.
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:410-5.
- Cubitt WD, Ades AE, Peckham CS. Evaluation of five commercial assays for screening antenatal sera for antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Journal of Clinical Pathology* 1992;45:435-8.

- Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening* 2002;9:135-41.
- Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *British Medical Journal* 1999;318:1511-4.
- Garland SM, O'Reilly MA. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. *Drug Safety* 1995;13:188-205.
- Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:457-64.

**Noot 206**

Vanuit NICE

- Kramer MS. Nutritional advice in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):1-10.

**Noot 207**

- Girard D, Leclercq A, Laurent E, et al. Pregnancy-related in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. *Eurosurveillance* 2014;19:pii=20909. <http://eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20909>.

**Noot 208**

- Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. Perinatology research branch, NICHD/NIH/DHHS, Bethesda, Maryland and Detroit, MI, USA. 2011;39:227-36.

Vanuit NICE

- Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:770-6.

**Noot 209**

Vanuit NICE

- van den Broek N, Kulier R, Gulmezoglu AM, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):1-21.
- Dolk HM, Nau H, Hummler H, Barlow SM. Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999;83:31-6.
- Oakley GP Jr, Erickson JD. Vitamin A and birth defects. Continuing caution is needed. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1414-5.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1369-73.

**Noot 210**

Vanuit NICE

- BNF Information. Diet through life: pregnancy. British Nutrition Foundation; 2003. [www.nutrition.org.uk/](http://www.nutrition.org.uk/).

**Noot 211**

- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD006171.pub2.

**Noot 212**

Vanuit NICE

- Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *British Medical Journal* 2000;321:142.

**Noot 213**

Vanuit NICE

- Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:410-5.

**Noot 214**

Vanuit NICE

- Pratlong F, Boulot P, Villena I, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:552-7.
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:410-5.

**Noot 215**

Vanuit NICE

- Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
- Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. Perinatology research branch, NICHD/NIH/DHHS, Bethesda, Maryland and Detroit, MI, USA. 2011;39:227-36.

**Noot 216**

- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD006171.pub3.

**Noot 217**

Vanuit NICE

- Update on Vitamin D. Position statement by the Sci-

entific Advisory Committee on Nutrition. Scientific Advisory Committee on Nutrition; 2007.

#### Noot 218

Vanuit NICE

- Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet* 1999;354:998-9.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(1).
- Li Z, Gindler J, Wang H, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4.
- Periconceptual folic acid and food fortification in the prevention of neural tube defects. Scientific Advisory Committee Opinion Paper No. 4. London: RCOG Press; 2003.
- Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:1698-702.
- Folic acid and the prevention of neural tube defects. London: HMSO;1992.
- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.

#### Noot 219

- Advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8623. Foliuimzuur risk-benefit analyse. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2011.

#### Noot 220

Vanuit NICE

- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.

#### Noot 221

Vanuit NICE

- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(1).

#### Noot 222

- De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(10). DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2.

#### Noot 223

- Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane*

*Database of Systematic Reviews* 2013;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD006896.pub2.

#### Noot 224

- Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(11). DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub3.

#### Noot 225

Vanuit NICE

- Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Hemminki E, Rimpela U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *Journal of the American College of Nutrition* 1991;10:3-10.
- Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: British National Formulary; 2003. [www.bnf.org](http://www.bnf.org).

#### Noot 226

Vanuit NICE

- Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

#### Noot 227

- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(12). DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.

#### Noot 228

Vanuit NICE

- Update on Vitamin D. Position statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition. Scientific Advisory Committee on Nutrition; 2007.
- Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers in low-income households. Public Health Guidance 11. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, et al. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:1099-103.
- Dunnigan MG, Henderson JB, Hole DJ, Berry JL. Meat consumption reduces the risk of nutritional rickets and osteomalacia. *British Journal of Nutrition* 2005;94:983-91.
- Finch PJ, Ang L, Colston KW, et al. Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992;46:509-15.
- Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on cal-



- cium status and fetal growth. *British Medical Journal* 1980;280:751-4.
- Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *British Medical Journal* 1981;283:1024.
  - Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1981;88:987-91.
  - Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *British Medical Journal* 1980;281:11-4.
  - Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109:905-8.
  - Mallet E, Gugi B, Brunelle P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:300-4.
  - Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *The Journal of Pediatrics* 1986;109:328-34.
  - Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *The Journal of Pediatrics* 1989;114:204-12.
  - Greer FR, Searcy JE, Levin RS. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D. *Journal of Pediatrics* 1981;98:696-701.
  - Greer FR, Searcy JE, Levin RS, et al. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up. *Journal of Pediatrics* 1982;100:919-22.
  - Congdon P, Horsman A, Kirby PA. Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *British Medical Journal* 1983;286:1233-5.
  - Pietrek J, Preece MA, Windo J, et al. Prevention of vitamin-D deficiency in Asians. *Lancet* 1976;1:1145-8.
  - Stephens WP, Klimiuk PS, Berry JL, Mawer EB. Annual high-dose vitaminD prophylaxis in Asian immigrants. *Lancet* 1981;2:1199-202.
  - Ala-Houhala M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1985;4:220-6.
  - Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *The Journal of Pediatrics* 1989;114:204-12.
  - Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1752S-8S.
  - Javaid, MK, Crozier R, Harvey NC, et al. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36-43.
  - Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85:853-9.
  - Gale CR, Robinson SM, Harvey MC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62:68-77.
  - Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the panel on dietary reference values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. London: HMSO; 1991.
  - Zlotkin S. Vitamin D concentrations in Asian children living in England. Limited vitamin D intake and use of sunscreens may lead to rickets. *British Medical Journal* 1999;318:1417.
  - Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45y: nationwide cohort study of diet and lifestyle predictors. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85:860-8.

## Noot 229

Vanuit NICE

- Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *British Medical Journal* 1980;280:751-4.
- Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *British Medical Journal* 1981;283:1024.
- Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1981;88:987-91.
- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *British Medical Journal* 1980;281:11-4.
- Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109:905-8.
- Mallet E, Gugi B, Brunelle P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstetrics and Gynaecology* 1986;68:300-4.
- Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *The Journal of Pediatrics* 1986;109:328-34.

- Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *The Journal of Pediatrics* 1989;114:204-12.

#### Noot 230

- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub2.

#### Noot 231

Vanuit NICE

- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26:2341-57. DOI: 10.1002/jbmr.463.
- Christesen HT, Elvander C, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012;91:1368-80. DOI: 10.1111/aogs.12006.
- Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012;91:1357-67. DOI: 10.1111/aogs.12000.

#### Noot 232

- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(6). DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub4.

#### Noot 233

- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:1285-93.

#### Noot 234

Vanuit NICE

- Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in Medical Virology* 2001;21:240-55.

#### Noot 235

- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:1285-93.
- Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005;5. DOI: 10.1186/1471-2458-5-70.
- Harvey J, Dennis C-L. Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2008;63:440-50.

ring women: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2008;63:440-50.

- Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012;55:521-3.

#### Noot 236

- McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, et al. Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD008371.pub2.

#### Noot 237

- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:1285-93.

#### Noot 238

- McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, et al. Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD008371.pub2.

#### Noot 239

- Nigro G, Adler S. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011;23:123-8.
- Cannon MJ, Westbrook K, Levis D, et al. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Preventive Medicine* 2012;54:351-7.

#### Noot 240

- Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *Journal of Pediatrics* 2004;145:485-91.

#### Noot 241

- Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? *Journal of Clinical Virology* 2009;46:S49-53.

#### Noot 242

- Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;34:287-92.

#### Noot 243

- Aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8145. Aanbeveling betreffende het gebruik van het vaccin

tegen varicella in België. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2005.

- [http://zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite\\_v2/Ziekten/Vaccinaties/Informatie\\_voor\\_vaccinatorenaanbeveling\\_VARICELLA\\_HGR\\_2005.pdf](http://zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Ziekten/Vaccinaties/Informatie_voor_vaccinatorenaanbeveling_VARICELLA_HGR_2005.pdf).

#### Noot 244

- Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;34:287-92.

#### Noot 245

- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
- Gosh S, Chaudhuri S. Pregnancy and varicella infection: A resident's quest. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2013;79:264-7.

#### Noot 246

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8366. Aanbevelingen aangaande de indicaties voor het toedienen van immunoglobulinen. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2010.

#### Noot 247

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8145. Aanbevelingen betreffende het gebruik van het vaccin tegen varicella in België. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2005.
- [http://zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite\\_v2/Ziekten/Vaccinaties/Informatie\\_voor\\_vaccinatorenaanbeveling\\_VARICELLA\\_HGR\\_2005.pdf](http://zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Ziekten/Vaccinaties/Informatie_voor_vaccinatorenaanbeveling_VARICELLA_HGR_2005.pdf).

#### Noot 248

- Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;34:287-92.

#### Noot 249

Vanuit SOGC

- Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome. *Prenatal Diagnosis* 2012;32:511-8.
- Gnann JW. Varicella-Zoster Virus: Prevention through vaccination. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 55:560-70.

#### Noot 250

Vanuit NICE

- Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:1-26.
- National Institute for Health Research. H1N1 influenza and pandemic flu. A special themed issue of the Health Technology Assessment journal series. *Health Technology Assessment* 2010;14:1-628.

#### Noot 251

Vanuit NICE

- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:1-64.

#### Noot 252

Vanuit NICE

- Gruslin A, Steben M, Halperin S, et al. Immunization in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;31:1085-92.

#### Noot 253

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9211. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2014-5. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014. <http://health.belgium.be/eportal/SearchResults/index.htm>.
- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8750. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep Winterseizoen 2011-2012. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2011.

#### Noot 254

- Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(3). DOI:10.1002/14651858.CD001269.pub5.

#### Noot 255

- <http://zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-en-zwanerschap/>.

#### Noot 256

- BCFI Folia Farmacotherapeutica. Vaccinatie tegen influenza bij zwangeren. 2013. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).
- BCFI Folia Farmacotherapeutica. Influenza. 2014. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

#### Noot 257

- Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid i.s.m. het Nederlands Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2014). Pertussis – kinkhoest. In: Richtlijnen infectiebestrijding Vlaanderen. [www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/).

#### Noot 258

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014. <http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shcl/documents/ie2divers/13036470.pdf>.

#### Noot 259

- Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(3). DOI:10.1002/14651858.CD001269.pub5.

#### Noot 260

- Puleston RL, Bugg G, Hoschler K, et al. Observational

study to investigate vertically acquired passive immunity in babies of mothers vaccinated against H1N1v during pregnancy. *Health Technology Assessment* 2010;14:1-82.

#### Noot 261

- Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2010;29:9159-70.

#### Noot 262

- Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51:1355-61.
- Poehling K, Szilagyi P, Staat MA, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011;204:S141-8.

#### Noot 263

- Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:1-26.
- National Institute for Health Research. H1N1 influenza and pandemic flu. A special themed issue of the Health Technology Assessment journal series. *Health Technology Assessment* 2010;14:1-628.

#### Noot 264

- Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2010;29:9159-70.

#### Noot 265

- Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51:1355-61.

#### Noot 266

- Poehling K, Szilagyi P, Staat MA, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011;204:S141-S8.

#### Noot 267

- Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid i.s.m. het Nederlands Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2014). Pertussis – kinkhoest. In: Richtlijnen infectiebestrijding Vlaanderen. [www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/](http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/).
- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014. <http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/13036470.pdf>.

#### Noot 268

- <http://zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-en-zwangerschap/>.

#### Noot 269

- Advice on preventing deep vein thrombosis for pregnant women travelling by air. Scientific Advisory Committee Opinion paper No. 1. London: RCOG Press; 2001.

#### Noot 270

Vanuit NICE

- Advice on preventing deep vein thrombosis for pregnant women travelling by air. Scientific Advisory Committee Opinion paper No. 1. London: RCOG Press; 2001.
- James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovascular Surgery* 1996;4:777-82.
- McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 1997;78:1183-8.
- Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1983;62:239-43.
- Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.
- Travellers with special needs. In: Martinez L, editor. International travel and health. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Lewis G, Drife J. Why mothers die 1997-1999: The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2001.
- Johnson HC, Pring DW. Car seatbelts in pregnancy: the practice and knowledge of pregnant women remain causes for concern. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:644-7.
- Chang A, Magwene K, Frand E. Increased safety belt use following education in childbirth classes. *Birth* 1987;14:148-52.
- Klinich KD, Schneider LW, Moore JL, Pearlman MD. Investigations of crashes involving pregnant occupants. Annual Proceedings. *Association for the Advancement of Automotive Medicine* 2000;44:37-55.
- Crosby WM, Costiloe JP. Safety of lap-belt restraint for pregnant victims of automobile collisions. *New England Journal of Medicine* 1971;284:632-6.
- Crosby WM, King AI, Stout LC. Fetal survival following impact: improvement with shoulder harness restraint. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1972;112:1101-6.
- Wolf ME, Alexander BH, Rivara FP, et al. A retrospective cohort study of seatbelt use and pregnancy outcome after a motor vehicle crash. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 1993;34:116-9.

**Noot 271**

Vanuit NICE

- Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.

**Noot 272**

Vanuit NICE

- Crosby WM, Costiloe JP. Safety of lap-belt restraint for pregnant victims of automobile collisions. *New England Journal of Medicine* 1971;284:632-6.

**Noot 273**

Vanuit NICE

- Wolf ME, Alexander BH, Rivara FP, et al. A retrospective cohort study of seatbelt use and pregnancy outcome after a motor vehicle crash. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 1993;34:116-9.

**Noot 274**

Vanuit NICE

- Camporesi EM. Diving and pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1996;20:292-302.

**Noot 275**

Vanuit NICE

- Kramer MS. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(4).
- Camporesi EM. Diving and pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1996;20:292-302.

**Noot 276**

Vanuit NICE

- Kramer MS. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(4).

**Noot 277**

- Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ, et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992;268:882-5.

Vanuit NICE

- Camporesi EM. Diving and pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1996;20:292-302.
- Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ, et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992;268:882-5.

**Noot 278**

- Judge CM, Chasan-Taber L, Gensburg L, et al. Physical exposures during pregnancy and congenital cardiovascular malformations. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2004;18:352-60.

**Noot 279**

Vanuit NICE

- Read JS, Klebanoff MA. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:514-9.

- Klebanoff MA, Nugent RP, Rhoads GG. Coitus during pregnancy: is it safe? *Lancet* 1984;2:914-7.

**Noot 280**

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8912. Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014.

**Noot 281**

Vanuit NICE

- Graham W, Smith P, Kamal A, et al. Randomised controlled trial comparing effectiveness of touch screen system with leaflet for providing women with information on prenatal tests. *British Medical Journal* 2000;320:155-60.
- Glazier R, Goel V, Holzapfel S, et al. Written patient information about triple-marker screening: a randomized, controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:769-74.
- Bekker HL. Applying decision analysis to facilitate informed decision making about prenatal diagnosis for Down syndrome: a randomized controlled trial. *Prenatal Diagnosis* 2004;24:265-75.
- Leung KY, Lee CP, Chan HY, et al. Randomised trial comparing an interactive multimedia decision aid with a leaflet and a video to give information about prenatal screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2004;24:613-8.
- Hewison J, Cuckle H, Baillie C, et al. Use of videotapes for viewing at home to inform choice in Down syndrome screening: a randomised controlled trial. *Prenatal Diagnosis* 2001;21:146-9.
- Andersen HF, Freda MC, Damus K, et al. Effectiveness of patient education to reduce preterm delivery among ordinary risk patients. *American Journal of Perinatology* 1989;6:214-7.
- Hunt LM, de Voogd KB, Castaneda H. The routine and the traumatic in prenatal genetic diagnosis: does clinical information inform patient decision-making? *Patient Education and Counseling* 2005;56:302-12.
- Williams C, Alderson P, Farsides B. What constitutes 'balanced' information in the practitioners' portrayals of Down's syndrome? *Midwifery* 2002;18:230-7. [erratum *Midwifery* 2003;19:75].
- Jaques AM, Bell RJ, Watson L, Halliday JL. People who influence women's decisions and preferred sources of information about prenatal testing for birth defects. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;44:233-8.
- Soltani H. Exploring women's views on information provided during pregnancy. *British Journal of Midwifery* 2005;13:633-6.
- Lavender T. Research. Do we provide information to women in the best way? *British Journal of Midwifery* 2000;8:769-75.



- Nolan ML. Antenatal education: failing to educate for parenthood. *British Journal of Midwifery* 1997;5:21-6.
- Jacoby A. Mothers' views about information and advice in pregnancy and childbirth: Findings from a national study. *Midwifery* 1988;4:110.
- Bennett I. 'Breaking it down': Patient-clinician communication and prenatal care among African American women of low and higher literacy. *Annals of Family Medicine* 2006;4:334-40.
- Vonderheid SC, Montgomery KS, Norr KF. Ethnicity and prenatal health promotion content. *Western Journal of Nursing Research* 2003;25:388-404.
- Benn C. Women planning and experiencing pregnancy and childbirth: information needs and sources. *Nursing Praxis in New Zealand* 1999;14:4-15.
- Ussher M. Perceived barriers to and benefits of attending a stop smoking course during pregnancy. *Patient Education and Counseling* 2006;61:467-72.
- Cates SC, Carter-Young HL, Conley S, et al. Pregnant women and listeriosis: preferred educational messages and delivery mechanisms. *Journal of Nutrition Education and Behavior* 2004;36:121-7.
- Orr RD. Nutritional care in pregnancy: the patient's view. II. Perceptions, satisfaction, and response to dietary advice and treatment. *Journal of the American Dietetic Association* 1979;75:131-6.

#### Noot 282

Vanuit NICE

- Rowe RE, Garcia J, Davidson LL. Social and ethnic inequalities in the offer and uptake of prenatal screening and diagnosis in the UK: a systematic review. *Public Health* 2004;118:177-89.
- Dormandy E, Michie S, Hooper R, et al. Low uptake of prenatal screening for Down syndrome in minority ethnic groups and socially deprived groups: a reflection of women's attitudes or a failure to facilitate informed choices? *International Journal of Epidemiology* 2005;34:346-52

#### Noot 283

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8912. Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014.

#### Noot 284

Vanuit NICE

- Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2006;26:514-23.
- Gilbert RE, Augood C, Gupta R, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *British Medical Journal* 2001;323:1-6.
- Roberts T, Mugford M, Piercy J. Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and compa-

- ring cost effectiveness: a decision analysis approach. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:960-70.
- Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, et al. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:866-74.
- Bricker L, Garcia J, Henderson J, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193.
- Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, et al. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36.
- Eurenius K, Axelsson O, Cnattingius S, et al. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999;78:98-104.
- Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: our experience on 7,236 fetuses. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 1999;8:64-9.
- Taipale P, Ammala M, Salonen R, et al. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:1141-6.
- Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005;84:1042-8.
- Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:393-6.
- Nikkila A, Rydhstroem H, Kallen B, et al. Ultrasound screening for fetal anomalies in southern Sweden: a population-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2006;85:688-93.
- Stoll C, Clementi M, Euroscan Study Group. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003;21:543-51.
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:446-54.
- Levi S, Zhang WH, Alexander S, et al. Short-term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003;21:532-8.
- Hughes PF, Agarwal M, Newman P, et al. An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1995;12:708-12.

- Zhang WH, Levi S, Alexander S, et al. Sensitivity of ultrasound screening for congenital anomalies in unselected pregnancies. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique* 2002;50:571-80.
  - Smith NC, Hau C. A six year study of the antenatal detection of fetal abnormality in six Scottish health boards. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:206-12.
  - Taipale P, Ammala M, Salonen R, et al. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2003;101:273-8.
  - Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, et al. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenatal Diagnosis* 2002;22:1-4.
  - Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, et al. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003;82:1092-8.
  - Recommendations arising from the 26th Annual RCOG Study Group: Intrapartum Fetal Surveillance. London: RCOG Press; 1998.
  - Whitlow BJ, Economides DL. First trimester detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynaecology* 1998;10:245-53.
  - Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113:675-82.
  - Saltvedt S, Almstrom H, Kubickas M, et al. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113:664-74.
  - Randall P, Brealey S, Hahn S, et al. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:24-30.
  - Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996;94:67-72.
  - Tegnander E, Williams. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses – detection rates and outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27:252-65.
  - Wessel H, Reitmaier P, Dupret A, et al. Deaths among women of reproductive age in Cape Verde: causes and avoidability. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999;78:225-32.
  - Khoshnood B, De VC, Vodovar V, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: A population-based evaluation. *Pediatrics* 2005;115:95-101.
  - Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189:1330-5.
  - Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:1357-61.
  - Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005;26:154-7.
  - Westin M. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27:632-9.
  - Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109:376-83.
  - Benn PA, Horne D, Craffey A, et al. Maternal serum screening for birth defects: results of a Connecticut regional program. *Connecticut Medicine* 1996;60:323-7.
  - Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstetrics and Gynecology* 2005;106:747-52.
- Noot 285**
- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8912. Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014.
- Noot 286**
- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheidseconomische aspecten – Synthese. *Health Technology Assessment. KCE Reports 222As*. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.
- Noot 287**
- Vanuit NICE
- Whitlow BJ, Economides DL. First trimester detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynaecology* 1998;10:245-53.
- Noot 288**
- Vanuit NICE

- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189:1330-5.

#### Noot 289

Vanuit NICE

- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005;25:221-6.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1405-13.
- Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenatal Diagnosis* 2004;24:774-80.

#### Noot 290

- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheids-economische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 291

- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheids-economische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 292

- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheids-economische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 293

- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8912. Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2014.

#### Noot 294

Vanuit NICE

- Comstock CH, Malone FD, Ball RH, et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195:843-7.

#### Noot 295

Vanuit NICE

- Green JM, Hewison J, Bekker HL, et al. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2004;8:iii-87.
- Rowe HJ, Fisher JRW, Quinlivan JA. Are pregnant Australian women well informed about prenatal genetic screening? A systematic investigation using the Multidimensional Measure of Informed Choice. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46:433-9.
- Georgsson OS, Saltvedt S, Grunewald C, et al. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:634-40.
- Lawson KL, Turriff-Jonasson SI. Maternal serum screening and psychosocial attachment to pregnancy. *Journal of Psychosomatic Research* 2006;60:371-8.
- Rowe RE, Garcia J, Davidson LL. Social and ethnic inequalities in the offer and uptake of prenatal screening and diagnosis in the UK: a systematic review. *Public Health* 2004;118:177-89.
- Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005;25:537-45.

#### Noot 296

Vanuit NICE

- Biggio JR, Jr, Morris TC, Owen J, et al. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:721-9.

#### Noot 297

- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheids-economische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 298

- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheids-economische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014.

#### Noot 299

- [www.downscreening.be](http://www.downscreening.be)

#### Noot 300

- [www.downscreening.be](http://www.downscreening.be)



**Noot 301**

- [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf).

**Noot 302**

- Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:129-34.

**Noot 303**

- Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *Southern Medical Journal* 1990;83:156-8.

**Noot 304**

Vanuit NICE

- Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *Southern Medical Journal* 1990;83:156-8.
- Gribble RK, Meier PR, Berg RL. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstetrics and Gynecology* 1995;86:405-10.
- Hooper DE. Detecting GD and preeclampsia. Effectiveness of routine urine screening for glucose and protein. *Journal of Reproductive Medicine* 1996;41:885-8.
- McElduff A, Goldring J, Gordon P, Wyndham L. A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;34:28-30.
- Jowett NI, Samanta AK, Burden AC. Screening for diabetes in pregnancy: is a random blood glucose enough? *Diabetic Medicine* 1987;4:160-3.
- Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, et al. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 1998;21:1246-9.
- Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, et al. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *British Medical Journal* 1999;319:812-5.
- Diabetes in Pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: RCOG Press; 2008.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:S88-90.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2477-86.
- Mires GJ, Williams FL, Harper V. Screening practices for gestational diabetes mellitus in UK obstetric units. *Diabetic Medicine* 1999;16:138-41.
- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Medicine* 2000;17:26-32.
- Schytte T, Jorgensen LG, Brandslund I, et al. The clinical

impact of screening for gestational diabetes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004;42:1036-42.

- Weijers RN, Bekedam DJ, Goldschmidt HM, et al. The clinical usefulness of glucose tolerance testing in gestational diabetes to predict early postpartum diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006;44:99-104.
- Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003;82:103-8.
- Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.
- Ostlund I, Hanson U. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:46-51.
- Nasrat AA, Johnstone FD, Hasan SAM. Is random plasma glucose an efficient screening test for abnormal glucose tolerance in pregnancy? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988;95:855-60.
- Lind T. Antenatal screening using random blood glucose values. *Diabetes* 1985;34:17-20.
- Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, et al. Gestational diabetes mellitus in India. *Journal of the Association of Physicians of India* 2004;52:707-11.
- Cetin M, Cetin A. Time-dependent gestational diabetes screening values. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1997;56:257-61.
- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, et al. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1973;116:895-900.
- Buhling KJ, Henrich W, Kjos SL, et al. Comparison of point-of-care-testing glucose meters with standard laboratory measurement of the 50 g- glucose-challenge test (GCT) during pregnancy. *Clinical Biochemistry* 2003;36:333-7.
- Murphy NJ, Meyer BA, O'Kell RT, et al. Carbohydrate sources for gestational diabetes mellitus screening. A comparison. *Journal of Reproductive Medicine* 1994;39:977-81.
- Court DJ, Mann SL, Stone PR, et al. Comparison of glucose polymer and glucose for screening and tolerance tests in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66:491-9.
- Fadl H, Ostlund I, Nilsson K, et al. Fasting capillary glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113:1067-71.
- Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, et al. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;18:1154-7.
- Boyd KL, Ross EK, Sherman SJ. Jelly beans as an

alternative to a cola beverage containing fifty grams of glucose. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:1889-92.

- Rajab KE, Mehdi S. Pregnancy outcome among gestational diabetics with blood glucose levels between 7.7 and 8.3 mmol/l. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1998;63:59-61.
- Yogeve Y, Langer O, Xenakis EM, et al. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005;17:29-34.
- Dietrich ML, Dolnicek TF, Rayburn WF. Gestational diabetes screening in a private, midwestern American population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;156:1403-8.
- Sun B, Wang X, Song Q, et al. Prospective studies on the relationship between the 50 g glucose challenge test and pregnant outcome. *Chinese Medical Journal* 1995;108:910-3.
- Rumbold AR. Women's experiences of being screened for gestational diabetes mellitus. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;42:131-7.
- Kerbel D, Glazier R, Holzapfel S, et al. Adverse effects of screening for gestational diabetes: a prospective cohort study in Toronto, Canada. *Journal of Medical Screening* 1997;4:128-32.
- Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1997;337:1591-6.
- Rayner M, Petersen S, Buckley C, Press V. Coronary heart disease statistics: diabetes supplement. London: British Heart Foundation; 2001.

#### Noot 305

- Benhalima K. Screening naar pregestatiele diabetes mellitus bij zwangerschap(swens) en naar zwangerschapsdiabetes: de consensus van de VDV, de VVOG en Domus Medica van 2012. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2013;69:162-8.

#### Noot 306

- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:773-9.

#### Noot 307

- Benhalima K. The VDV-VVOG-Domus Medica consensus 2012 on screening for pregestational diabetes in early pregnancy and screening for gestational diabetes. *P Belg Roy Acad Med* 2012;2:24-42.
- Benhalima K. Screening naar pregestatiele diabetes mellitus bij zwangerschap(swens) en naar zwangerschapsdiabetes: de consensus van de VDV, de VVOG en Domus Medica van 2012. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2013;69:162-8.

#### Noot 308

- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO). *The New England Journal of Medicine* 2008;358:1991-2002.

#### Noot 309

- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian carbohydrate intolerance study in pregnancy women (ACHOIS) trial group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2005;352:2477-86.

#### Noot 310

- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnostic and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.

#### Noot 311

- Nicholson WK, Fleisher LA, Fox HE, Powe NR. Screening for gestational diabetes mellitus. A decision and cost-effectiveness analysis of four screening strategies. *Diabetes Care* 2005;28:1482-4.

#### Noot 312

- Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *American Journal of Obstetrics* 2010;202:654.

#### Noot 313

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34:S4-10.
- Committee on Obstetric Practice. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 2011;118:751-3.

#### Noot 314

Het VDV-VVOG-Domus Medica overleg vond plaats op 20-12-2011 en 05-03-2012. Na het doornemen van de beschikbare evidentie, inclusief de meest recente studies en internationale consensusdiscussies, kwam het VDV-VVOG-Domus Medica overleg tot een consensus over screening naar pregestatiele diabetes bij zwangerschap(swens) en screening naar zwangerschapsdiabetes. Deze consensus zal na 3 jaar terug worden herbekeken.

- Benhalima K. The VDV-VVOG-Domus Medica consensus 2012 on screening for pregestational diabetes in early pregnancy and screening for gestational diabetes. *P Belg Roy Acad Med* 2012;2:24-42.
- Benhalima K. Screening naar pregestatiele diabetes mellitus bij zwangerschap(swens) en naar zwangerschapsdiabetes: de consensus van de VDV, de

WOG en Domus Medica van 2012. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2013;69:162-8.

#### Noot 315

- Farrar D, Duley L, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;10. DOI: 10.1002/14651858.CD007122.pub2.

#### Noot 316

Vanuit NICE

- Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, et al. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;156:894-8.

#### Noot 317

- BCFI Folia Farmacotherapeutica. Gebruik van anti-hypertensieve tijdens de zwangerschap. 2012. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

#### Noot 318

Vanuit NICE

- Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;158:892-8.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.

#### Noot 319

- Roberts CL, Bell JC, Ford JB, et al. The accuracy of reporting of the hypertensive disorders of pregnancy in population health data. *Hypertension in Pregnancy* 2008;27:285-97.

#### Noot 320

- Lawler J, Osman M, Shelton JA, et al. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2007;26:67-76.
- Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2009;338.

#### Noot 321

- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2007;335.

#### Noot 322

- Perinatal mortality. London: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH); 2009.

#### Noot 323

- BCFI Folia Farmacotherapeutica. Gebruik van anti-hypertensieve tijdens de zwangerschap. 2012. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

#### Noot 324

Vanuit NICE

- Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;167:1219-24.

#### Noot 325

- Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach [review]. *Obstetrics & Gynecology* 2010;115:365-75.

#### Noot 326

Vanuit NICE

- Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;167:1219-24.

#### Noot 327

- Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010 (revised reprint January 2011).

#### Noot 328

Vanuit NICE

- Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, et al. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:769-77.
- Waugh JJS, Bell SC, Kilby MD, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: A study of diagnostic accuracy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:412-7.
- Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, et al. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2005;24:117-23.
- Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, et al. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:1159-64.
- Abebe J, Eigbefoh J, Isabu P, et al. Accuracy of urine dipsticks, 2-h and 12-h urine collections for protein measurement as compared with the 24-h collection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;28:496-500.
- Saikul S, Wiriyastrivaj B, Charoenchinnont P. First 4-hour urinary protein - creatinine ratio for diagnosis of significant proteinuria in preeclampsia. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006;89:S42-S6.
- Rinehart BK, Terrone DA, Larmon JE, et al. A 12-hour urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravida. *Journal of Perinatology* 1999;19:556-8.

- Paternoster DM, Stella A, Mussap M, et al. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1999;66:237-43.
- Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women, systematic review. *British Medical Journal* 2008;336:1003-6.
- Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, et al. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technology Assessment* (Winchester, England) 2004;8:iii-234.
- Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, et al. Urinalysis vs urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. *Journal of Perinatology* 2008;28:461-7.
- Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical Chemistry* 2007;53:1623-8.
- Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, et al. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 1999;18:209-18.
- Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, et al. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196:465-4.
- Al RA, Baykal C, Karacay O, et al. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004;104:367-71.
- Waugh JJS, Bell SC, Kilby MD, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: A study of diagnostic accuracy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:412-7.

### Noot 329

Vanuit NICE

- Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, et al. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:769-77.
- Waugh JJS, Bell SC, Kilby MD, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: A study of diagnostic accuracy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:412-7.

### Noot 330

Vanuit NICE

- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 2008;112:135-44.

### Noot 331

Vanuit NICE

- Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, et al. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:769-77.

- Waugh JJS, Bell SC, Kilby MD, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: A study of diagnostic accuracy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:412-7.

### Noot 332

Vanuit NICE

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(3).
- Pickles CJ, Symonds EM, Broughton PF. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1989;96:38-43.
- Pickles CJ, Broughton PF, Symonds EM. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;99:964-8.
- Cruickshank DJ, Robertson AA, Campbell DM, et al. Does labetalol influence the development of proteinuria in pregnancy hypertension? A randomised controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1992;45:47-51.
- Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983;1:431-4.
- el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, et al. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1995;49:125-30.

### Noot 333

- Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD006907.pub2.

### Noot 334

- Carberry AE, Gordon A, Bond DM, et al. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(12). DOI: 10.1002/14651858.CD008549.pub2.

### Noot 335

Vanuit NICE

- Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Bais JM, Eskes M, Pel M, et al. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of*

*Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;116:164-9.

- Secher NJ, Lundbye-Christensen S, Qvist I, Bagger P. An evaluation of clinical estimation of fetal weight and symphysis fundal distance for detection of SGA infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:91-6.
- Rosenberg K. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1982;89:447-50.
- Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, et al. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986;93: 206-11.
- Harding K. Screening for the small fetus: A study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;35:160-4.
- Grover V. Altered fetal growth: Antenatal diagnosis by symphysis-fundal height in India and comparison with western charts. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1991;35:231-4.
- Rogers MS. Evaluation of fundal height measurement in antenatal care. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1985;25:87-90.

#### Noot 336

Vanuit NICE

- Bais JM, Eskes M, Pel M, et al. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;116:164-9.

#### Noot 337

Vanuit NICE

- Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, et al. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986;93:206-11.

#### Noot 338

Vanuit NICE

- Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001.

#### Noot 339

- Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD008136.pub2.

#### Noot 340

- Carberry AE, Gordon A, Bond DM, et al. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane*

*Database of Systematic Reviews* 2014;(5). DOI: 10.1002/14651858.CD008549.pub3.

#### Noot 341

Vanuit NICE

- Bais JM, Eskes M, Pel M, et al. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;116:164-9.
- Secher NJ, Lundbye-Christensen S, Qvist I, Bagger P. An evaluation of clinical estimation of fetal weight and symphysis fundal distance for detection of SGA infants. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:91-6.
- McFarlin BL, Engstrom JL, Sampson MB, Cattledge F. Concurrent validity of Leopold's maneuvers in determining fetal presentation and position. *Journal of Nurse-Midwifery* 1985;30:280-4.
- Vause S, Hornbuckle J, Thornton JG. Palpation or ultrasound for detecting breech babies? *British Journal of Midwifery* 1997;5:318-9.
- Thorp JM Jr, Jenkins T, Watson W. Utility of Leopold maneuvers in screening for malpresentation. *Obstetrics and Gynecology* 1991;78:394-6.
- Olsen K. Midwife to midwife. 'Now just pop up here, dear...' revisiting the art of antenatal abdominal palpation. *Practising Midwife* 1999;2:13-5.

#### Noot 342

Vanuit NICE

- McFarlin BL, Engstrom JL, Sampson MB, Cattledge F. Concurrent validity of Leopold's manoeuvres in determining fetal presentation and position. *Journal of Nurse-Midwifery* 1985;30:280-4.

#### Noot 343

Vanuit NICE

- Divanovic E, Buchmann EJ. Routine heart and lung auscultation in prenatal care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1999;64:247-51.

#### Noot 344

- Hijazi ZR, East CE. Factors affecting maternal perception of fetal movement. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2009;64:489-97.

#### Noot 345

Vanuit NICE

- Macones GA, Depp R. Fetal monitoring. In: Wildschut HJ, Weiner CP, Peters TJ, editors. *Fetal monitoring: When to screen in obstetrics and gynaecology*. London: WB Saunders; 1996.

#### Noot 346

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

#### Noot 347

Vanuit NICE



- Macones GA, Depp R. Fetal monitoring. In: Wildschut HIJ, Weiner CP, Peters TJ, editors. *Fetal monitoring When to screen in obstetrics and gynaecology*. London: WB Saunders; 1996.
- Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;ii:345-9.

#### Noot 348

- Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;ii:345-9.

#### Noot 349

- Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD004909.pub2.

#### Noot 350

- Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD009148.pub2.

#### Noot 351

Vanuit NICE

- Saastad E, Winje BA, Stray Pedersen B, Frøen JF. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes – a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLOS ONE* 2011;6:e28482. DOI:10.1371/journal.pone.0028482.

#### Noot 352

Vanuit NICE

- Saastad E, Winje BA, Israel P, Frøen J F. Fetal movement counting – Maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth* 2012; 39:10-20.

#### Noot 353

Vanuit NICE

- Saastad E, Winje BA, Israel P, Frøen J F. Fetal movement countin – Maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth* 2012; 39:10-20.

#### Noot 354

- Grivell RM, Alfrevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(12). DOI: 10.1002/14651858.CD007863.pub3.

#### Noot 355

Vanuit NICE

- Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

#### Noot 356

- Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

#### Noot 357

Vanuit NICE

- Saastad E, Winje BA, Israel P, Frøen J F. Fetal movement countin – Maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth* 2012; 39:10-20.

#### Noot 358

- Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD009148.pub2.

#### Noot 359

- Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical doppler *Ultrasound in normal pregnancy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(8). DOI: 10.1002/14651858.CD001450.pub3.

#### Noot 360

Vanuit NICE

- Bricker L, Neilson JP. Routine *Ultrasound in late pregnancy (> 24 weeks gestation)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113:675-82.
- Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113:664-74.
- Eurenium K, Axelsson O, Cnattingius S, et al. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999;78:98-104.
- Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: our experience on 7,236 fetuses. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1999;8:64-9.
- Taipale P, Ammala M, Salonen R, et al. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:1141-6.
- Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005;84:1042-8.

- Souka AP, Palilis A, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:393-6.
- Nikkila A, Rydhstroem H, Kallen B, et al. Ultrasound screening for fetal anomalies in southern Sweden: a population-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2006;85:688-93.
- Stoll C, Clementi M, Euroscan Study Group. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003;21:543-51.
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:446-54.
- Levi S, Zhang WH, Alexander S, et al. Short-term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003;21:532-8.
- Hughes PF, Agarwal M, Newman P, et al. An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1995;12:708-12.
- Zhang WH, Levi S, Alexander S, et al. Sensitivity of ultrasound screening for congenital anomalies in unselected pregnancies. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique* 2002;50:571-80.
- Smith NC, Hau C. A six year study of the antenatal detection of fetal abnormality in six Scottish health boards. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:206-12.
- Taipale P, Ammala M, Salonen R, et al. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2003;101:273-8.
- Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, et al. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenatal Diagnosis* 2002;22:1-4.
- Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, et al. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003;82:1092-8.

**Noot 361**

Vanuit NICE

- Recommendations arising from the 26th Annual RCOG Study Group: Intrapartum Fetal Surveillance. London: RCOG Press; 1998.

**Noot 362**

Vanuit NICE

- Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999.

**Noot 363**

Vanuit NICE

- Smith-Bindman R. US evaluation of fetal growth: prediction of neonatal outcomes. *Radiology* 2002;223.
- Stratton JF, Scanliff SN, Stuart B, et al. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995;5.

**Noot 364**

Vanuit NICE

- Skovron ML, Berkowitz GS, Lapinski RH, et al. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1991;10:153-9.

**Noot 365**

Vanuit NICE

- Zhang J. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;111:220-5.

**Noot 366**

Vanuit NICE

- Biggio JR, Wenstrom KD, Dubard MB, et al. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 94:773-7.

**Noot 367**

- Robert H, Hayashi MD, Ellen L, Mozurkewich MD. How to diagnose preterm labour, a clinical dilemma. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000;43:769-77.

**Noot 368**

- British Columbia perinatal health program 2005. Preterm Labour. <http://perinatalservicesbc.ca/NR/rdonlyres/F9BCBC50-5C68-467F-A756-042689313FBD/0/OBGuidelinesPretermLabour2A.pdf>.

**Noot 369**

- King JF, Grant A, Kierse MJNC, Chalmers I. Beta mimetics in preterm labour: an overview of randomized controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988;95:211-22.

**Noot 370**

- Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(5). DOI: 10.1002/14651858.CD006172.pub2.

**Noot 371**

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

**Noot 372**

- Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment* 2009;13:1-627.



### Noot 373

- Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(11). DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub4.

### Noot 374

Vanuit NICE

- Gratacos E, Figueras F, Barranco M, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1998;77:37-40.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New England Journal of Medicine* 1996;334:567-72.
- Goldenberg RL. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *American Journal of Public Health* 1998;88:233-8.
- Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1995;86:800-4.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184:65-6.
- Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, et al. Prediction of preterm delivery: is it substantially improved by routine vaginal examinations? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:1042-8.
- Chambers S, Pons JC, Richard A, et al. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:103-8.
- Parikh MN, Mehta AC. Internal cervical os during the second half of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* 1961;68:818-21.
- Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:434-5.
- Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1276-81.
- Chang TC, Chew TS, Pang M, et al. Cervicovaginal foetal fibronectin in the prediction of preterm labour in a low-risk population. *Annals Academy of Medicine Singapore* 1997;26:776-80.
- Faron G, Boulvain M, Lescairnier JP, et al. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:697-701.
- Daskalakis G, Papapanagiotou A, Mesogitis S, et al. Bacterial vaginosis and group B streptococcal colonization and preterm delivery in a low-risk population. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006;21:172-6.
- Crane JM, Armson BA, Dodds L, et al. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:517-22.
- Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, et al. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:1097-102.
- Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, et al. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:5-10.
- Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184:483-8.
- Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S, et al. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-labor rupture of membranes: a prospective study. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004;51(3):220-5.
- Sakai M, Ishiyama A, Tabata M, et al. Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004;52:106-12.
- Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:1742-8.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 2005;106:260-7.
- Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, et al. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenatal Diagnosis* 1995;15:1041-6.
- Ong CYT, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1265-70.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, et al. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2002;17:352-6.

- Hvilson GB, Thorsen P, Jeune B, et al. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002;81:424-9.
- Karinen L, Pouta A, Bloigu A, et al. Serum C-reactive protein and chlamydia trachomatis antibodies in preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2005;106:73-80.
- Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Medical Journal of Australia* 1969;1:596-600.
- Robertson JG, Livingstone JR, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1968;75:59-65.
- Uncu Y, Uncu G, Esmer A, et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? Clinical and Experimental *Obstetrics and Gynecology* 2002;29:281-5.
- Layton R. Infection of the urinary tract in pregnancy: an investigation of a new routine in antenatal care. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1964;71:927-33.
- Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:470-7.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1737-42.
- Purwar M, Ughade S, Bhagat B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;27:175-81.

### Noot 375

- Cammu H, Martens E, Martens G, et al. Perinatale activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: SPE; 2014.

### Noot 376

Vanuit NICE

- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184:652-5.
- Blondel B, Le Coutour X, Kaminski M, et al. Prediction of preterm delivery: is it substantially improved by routine vaginal examinations? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:1042-8.
- Chambers S, Pons JC, Richard A, et al. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:103-8.
- Parikh MN, Mehta AC. Internal cervical os during the second half of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* 1961;68:818-21.
- Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstetrics and Gynecology* 1986;68:434-5.

### Noot 377

Vanuit NICE

- Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1276-81.
- Chang TC, Chew TS, Pang M, et al. Cervicovaginal foetal fibronectin in the prediction of preterm labour in a low-risk population. *Annals Academy of Medicine Singapore* 1997;26:776-80.
- Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP, et al. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:697-701.

### Noot 378

Vanuit NICE

- Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Medical Journal of Australia* 1969;1:596-600.
- Robertson JG, Livingstone JR, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1968;75:59-65.
- Uncu Y, Uncu G, Esmer A, et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2002;29:281-5.
- Layton R. Infection of the urinary tract in pregnancy: an investigation of a new routine in antenatal care. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1964;71:927-33.

### Noot 379

Vanuit NICE

- Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:470-7.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1737-42.
- Purwar M, Ughade S, Bhagat B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2001;27:175-81.

### Noot 380

- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.

### Noot 381

- Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic re-

views of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment* 2009;13:1-627.

#### Noot 382

- Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(11). DOI: 10.1002/14651858.CD004902.pub4.

#### Noot 383

- Slager J, Lynne S. Assessment of cervical length and the relationship between short cervix and preterm birth. *Journal of Midwifery and Womens Health* 2012;57:S4-11.

#### Noot 384

- Pary S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;207:101-6.

#### Noot 385

Vanuit NICE

- Taipale P, Hilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18–22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1998;92:902-7.
- Leung TN, Pang MW, Leung TY, et al. Cervical length at 18–22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005;26:713-7.
- Fukami T, Ishihara K, Sekiya T, et al. Is transvaginal ultrasonography at mid-trimester useful for predicting early spontaneous preterm birth? *Journal of Nippon Medical School* 2003;70:135-40.
- To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;18:200-3.
- Goldenberg RL. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *American Journal of Public Health* 1998;88:233-8.

#### Noot 386

- Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007235.pub2.

#### Noot 387

- Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N, et al. Prevention of preterm birth in women at risk: selected topics. Good Clinical Practice (GCP). KCE Reports 228. D/2014/10.273/63. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg; 2014.

#### Noot 388

- Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;207:101-6.

#### Noot 389

- Slager J, Lynne S. Assessment of cervical length and the relationship between short cervix and preterm birth. *Journal of Midwifery and Womens Health* 2012;57:S4-11.

#### Noot 390

- Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007235.pub2.

#### Noot 391

Vanuit NICE

- Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *British Medical Journal* 2002;325:308.
- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:811-5.
- Molnar P, Biringer A, McGeer A, McIsaac W, for The Mount Sinai GBS Screening Group. Can pregnant women obtain their own specimens for group B streptococcus? A comparison of maternal versus physician screening. *Family Practice* 1997;14:403-6.
- Spieker MR, White DG, Quist BK. Self-collection of group B Streptococcus cultures in pregnant women. *Military Medicine* 1999;164:471-4.

#### Noot 392

Vanuit NICE

- Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(3):1-5.

#### Noot 393

Vanuit NICE

- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:811-5.
- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *Journal of Infectious Diseases* 1983;148:802-9.
- Molnar P, Biringer A, McGeer A, McIsaac W, for The Mount Sinai GBS Screening Group. Can pregnant women obtain their own specimens for group B streptococcus? A comparison of maternal versus physician screening. *Family Practice* 1997;14:403-6.

- Spieker MR, White DG, Quist BK. Self-collection of group B Streptococcus cultures in pregnant women. *Military Medicine* 1999;164:471-4.
- Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New England Journal of Medicine* 2002;347:233-9.
- Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(3):1-5.
- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e78.
- Gibbs RS, McNabb F. Randomized clinical trial of intrapartum clindamycin cream for reduction of group B streptococcal maternal and neonatal colonization. *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology* 1996;41:25-7.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *New England Journal of Medicine* 2000;342:15-20.
- Jeffery HE, Moses LM. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics* 1998;101:E2.
- Health Protection Agency. Incidence of Group B streptococcal disease in infants aged less than 90 days old. *CDR Weekly* 2002;12:3. <http://193.129.245.226/publications/cdr/archive02/News/news1602.html> gpB.

**Noot 394**

- Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Preventie van perinatale groep B streptokokkeninfecties. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2003. [http://.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/1e2divers/4448391\\_nl.pdf](http://.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/1e2divers/4448391_nl.pdf).

**Noot 395**

- Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. KCE reports 6A (D/2004/10.273/13). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2004. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20041027313.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20041027313.pdf).

**Noot 396**

- <http://cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>.

**Noot 397**

Vanuit NICE

- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:811-5.

**Noot 398**

Vanuit NICE

- Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *British Medical Journal* 2002;325:308.

**Noot 399**

- <http://.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>.

**Noot 400**

Vanuit NICE

- Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(3):1-5.

**Noot 401**

- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007467.pub2.

**Noot 402**

- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007467.pub2.

**Noot 403**

- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007467.pub4.

**Noot 404**

Vanuit NICE

- Joesoef M, Schmid G. Bacterial vaginosis. *Clinical Evidence* 2002;7:1400-8.

**Noot 405**

Vanuit NICE

- Gratacos E, Figueras F, Barranco M, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1998;77:37-40.
- Daskalakis G, Papapanagiotou A, Mesogitis S, et al. Bacterial vaginosis and group B streptococcal colonization and preterm delivery in a low-risk population. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006;21:172-6.
- Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:470-7.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al; for The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1737-42.
- Purwar M, Ughade S, Bhagat B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2001;27:175-81.

#### Noot 406

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(2). DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub2.

#### Noot 407

Vanuit voorgaande Cochrane review

- Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *British Medical Journal* 2004;329:371.
- Kiss H, Pichler E, Petricevic L, Husslein P. Cost effectiveness of a screen-and-treat program for asymptomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;127:198-203.

#### Noot 408

- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub3.

#### Noot 409

Neonatale herpes is een virusinfectie (herpes simplex virus 1 (HSV - 1) of HSV - 2) met een hoge morbiditeit en een mortaliteit die voornamelijk gebeurt tijdens of rond de geboorte. Neonatale herpes kan zich voordoen als:

- een uitgebreide (disseminated) multiorgaanziekte (25%);
- lokale centraal zenuwstelselaandoening (encefalitis) (30%);
- beperkte ziekte: huid, ogen of mond (45%).

Kinderen die een beperkte ziekte hebben van huid, ogen of mond, hebben de beste prognose: dood komt zelden voor en, met antivirale therapie, zijn neurologische en oogmorbiditeiten minder dan 2%. De uitgebreide ziekte en lokale CNS-ziekte kunnen zich met of zonder huid, mond en oogaandoening voordoen. De uitgebreide ziekte heeft de slechtste prognose: onder antivirale therapie is de mortaliteit rond 30% en 17% heeft neurologische langetermijnsequellen. Kinderen met lokale CNS-ziekte worden vaak pas later gezien (vaak tussen de 10e dag en 4 weken postnataal); met behandeling is de mortaliteit rond 6% en neurologische morbiditeit rond 70%. De negatieve gevolgen van deze ziekte komen voort uit de tijd tussen het begin van de symptomen en de start van de behandeling.

- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD004946.pub2.

- Management of genital herpes in pregnancy green-top. Guideline No. 30. London: RCOG Press; 2007. <http://rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT-30GenitalHerpes2007.pdf>.

#### Noot 410

Bij co-infectie met hiv en reactivatie van genitale herpes voor of tijdens de zwangerschap dient er met voorzichtigheid gehandeld te worden betreffende de behandeling met dagelijkse suppressieve therapie met acicovir ter preventie van HSV laesies tijdens de bevalling en de rol van keizersnede. Deze vrouwen hebben een verhoogd risico op ernstigere en frequentere symptomatische herpesopstoten tijdens de zwangerschap en HSV-uitscheiding tijdens de bevalling. Aanwezigheid van beide infecties zorgt voor een verhoogde replicatie van beide virussen. Er zijn bezorgdheden dat genitale reactivatie van HSV een verhoogd risico op transmissie van zowel hiv als HSV zou geven.

- Hitti J, Watts DH, Burchett SK, et al. Herpes simplex virus seropositivity and reactivation at delivery among pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;177:450-4.
- Chen KT, Segú M, Lumey LH, et al. New York City Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (PACTS) Group. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology* 2005;106:1341-8.

#### Noot 411

- Management of genital herpes in pregnancy green-top. Guideline No. 30. London: RCOG Press; 2007. <http://rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT-30GenitalHerpes2007.pdf>.
- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1). DOI:10.1002/14651858.CD004946.pub2.

#### Noot 412

- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1). DOI:10.1002/14651858.CD004946.pub2.

#### Noot 413

- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1). DOI:10.1002/14651858.CD004946.pub2.

#### Noot 414

Vanuit RCOG

- Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ. Expec-



tant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;188:1551-4.

#### Noot 415

Vanuit RCOG

- Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *JAMA* 1993;270:77-82.

#### Noot 416

- Foley E, Clarke E, Beckett VA, et al. Management of genital herpes in pregnancy. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2014.

#### Noot 417

- Expert Working Group on Canadian Guidelines for Sexually Transmitted Infections. Genital human papillomavirus (HPV) infections. In: Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2006.

#### Noot 418

- Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *American Journal of Medicine* 1997;102:28-37.

#### Noot 419

- National Advisory Committee on Immunization. Statement on human papillomavirus vaccine. *Canada Communicable Disease Report* 2007;33:1-32.
- Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8367. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humane papillomavirus. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007.

#### Noot 420

- Steben M, Money DM. Counselling. In: Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007;29:S55-6.

#### Noot 421

- Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstetrics and Gynaecology* 1998;91:92-6.

#### Noot 422

Vanuit Canadian consensus guidelines on human papillomavirus

- Tenti P, Zappatore R, Migliora P, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstetrics and Gynaecology* 1999;93:475-9.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstetrics and Gynaecology* 2003;101:645-52.
- Steben M, Money DM. Counselling. In: Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007;29:S55-6.

#### Noot 423

Vanuit NICE

- Young GL, Jewell MD. Topical treatment for vaginal candidiasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).

#### Noot 424

Vanuit NICE

- Gulmezoglu, AM. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).
- French JI, McGregor JA, Draper D, et al. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:715-24.

#### Noot 425

Vanuit NICE

- Gulmezoglu, AM. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3).

#### Noot 426

- Gulmezoglu AM, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(5). DOI: 10.1002/14651858.CD000220.pub2.

#### Noot 427

Vanuit NICE

- Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *Journal of Family Practice* 1999;48:885-92.

#### Noot 428

Vanuit NICE

- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub3.

#### Noot 429

Vanuit NICE

- Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, et al. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174:1618-21.
- Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:1048-53.
- Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *Journal of Family Practice* 1999;48:885-92.
- Gratacos E, Figueras F, Barranco M, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1998;77:37-40.

- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *American Journal of Medicine* 1983;74:14-22.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardised methods of Gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29:297-301.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: British National Formulary; 2003. [www.bnf.org](http://www.bnf.org).
- Thiagarajan M. Evaluation of the use of yogurt in treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:22S.
- McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(2):1-30.
- Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.

#### Noot 430

Vanuit NICE

- Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *Journal of Family Practice* 1999;48:885-92.

#### Noot 431

Vanuit NICE

- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub3.

#### Noot 432

Vanuit NICE

- McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(2):1-30.

#### Noot 433

- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.

#### Noot 434

- Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD000054.

#### Noot 435

- BCFI Folia Farmacotherapeutica. Behandeling van Chlamydia trachomatis-infecties. 2010. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).

#### Noot 436

- Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;(4). DOI: 10.1002/14651858.CD000054.

#### Noot 437

Vanuit NICE

- Dyson L, McCormick F, Renfrew MJ. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2).
- Fairbank L, O'Meara S, Renfrew MJ, et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of interventions to promote the initiation of breastfeeding. *Health Technology Assessment* 2000;4:i-171.
- Lavender T. Breastfeeding expectations versus reality: a cluster randomised controlled trial. *British International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:1047-53.
- Mattar CN, Chong YS, Chan YS, et al. Simple antenatal preparation to improve breastfeeding practice: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109:73-80.
- Noel-Weiss J. Randomized controlled trial to determine effects of prenatal breastfeeding workshop on maternal breastfeeding self-efficacy and breastfeeding duration. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 2006;35:616-24.
- Reifsnider E, Eckhart D. Prenatal breastfeeding education: its effect on breastfeeding among WIC participants. *Journal of Human Lactation* 1997;13:121-5.
- Wiles LS. The effect of prenatal breastfeeding education on breastfeeding success and maternal perception of the infant. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 1984;13:253-7.
- Pugin E, Valdes V, Labbok MH, et al. Does prenatal breastfeeding skills group education increase the effectiveness of a comprehensive breastfeeding promotion program? *Journal of Human Lactation* 1996;12:15-9.
- Sheehan A. Australian women's stories of their baby-feeding decisions in pregnancy. *Midwifery* 2003;19:259-66.
- Gulick EE. Informational correlates of successful breast-feeding. *The American Journal of Maternal/Child Nursing* 1982;7:370-5.

#### Noot 438

- Lumbiganon P, Martis R, Laopaiboon M, et al. Antenatal breastfeeding education for increasing breastfeeding duration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD006425.pub2.

#### Noot 439

Vanuit NICE

- Fairbank L, O'Meara S, Renfrew MJ, et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of interventi-



ons to promote the initiation of breastfeeding. *Health Technology Assessment* 2000;4:i-171.

#### Noot 440

- Dyson L, McCormick F, Renfrew MJ. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2).

#### Noot 441

Vanuit NICE

- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.

#### Noot 442

Vanuit NICE

- Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186:S256-61.

#### Noot 443

- Matthews A, Dowswell T, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub2.

#### Noot 444

Vanuit NICE

- Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1989;96:1312-8.
- Whitehead SA, Andrews PL, Chamberlain GV. Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: a survey of 1000 women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;12:364-9.
- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *British Journal of General Practice* 1993;43:245-8.
- Feldman M. Nausea and vomiting. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
- Klebanoff MA, Mills JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *British Medical Journal* 1986;292:724-6.
- Smith C, Crowther C, Beilby J, Dandeaux J. The impact of nausea and vomiting on women: a burden of early pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;40:397-401.
- Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186:S220-7.
- Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, dou-

ble-masked, placebo-controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:577-82.

- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Murphy PA. Alternative therapies for nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91:149-55.
- Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2002;8:89-91.
- Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1996;89:303-11.
- Norheim AJ, Pedersen EJ, Fonnebo V, Berge L. Acupressure treatment of morning sickness in pregnancy. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2001;19:43-7.
- Knight B, Mudge C, Openshaw S, et al. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:184-8.
- Werntoft E, Dykes AK. Effect of acupressure on nausea and vomiting during pregnancy: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Journal of Reproductive Medicine* 2001;46:835-9.
- Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth* 2002;29:1-9.
- Smith C, Crowther C, Beilby J. Pregnancy outcome following womens' participation in a randomised controlled trial of acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy. *Complementary Therapies in Medicine* 2002;10:78-83.
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186:S256-61.

#### Noot 445

Vanuit NICE

- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2).
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic

therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186:S256-61.

- Matthews A, Dowswell T, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub2.

#### Noot 446

- Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub3.

#### Noot 447

Vanuit NICE

- Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1999;66:35-7.

#### Noot 448

Vanuit NICE

- Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:83-7.
- Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41:1145-9.

#### Noot 449

Vanuit NICE

- Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2002;47:1526-9.

#### Noot 450

Vanuit NICE

- Shaw RW. Randomized controlled trial of Syn-Ergel and an active placebo in the treatment of heartburn of pregnancy. *Journal of International Medical Research* 1978;6:147-51.
- Lang GD, Dougall A. Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy. *British Journal of Clinical Practice* 1989;66:48-51.
- ABPI compendium of data sheets and summaries of product characteristics. Medicines Compendium. London: Datapharm Communications; 2001.
- Atlay RD, Parkinson DJ, Entwistle GD, Weekes AR. Treating heartburn in pregnancy: comparison of acid and alkali mixtures. *British Medical Journal* 1978;2:919-20.
- Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1999;66:35-7.

- Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:83-7.

- Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41:1145-9.

- Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2002;47:1526-9.

#### Noot 451

Vanuit NICE

- Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1999;66:35-7.

#### Noot 452

Vanuit NICE

- Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:83-7.
- Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41:1145-9.

#### Noot 453

Vanuit NICE

- Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2002;47:1526-9.

#### Noot 454

Vanuit NICE

- Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

#### Noot 455

Vanuit NICE

- Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

#### Noot 456

Vanuit NICE

- Saleeby RG Jr, Rosen L, Stasik JJ, et al. Hemorrhoidectomy during pregnancy: risk or relief? *Diseases of the Colon and Rectum* 1991;34:45:260-1.

#### Noot 457

Vanuit NICE

- ABPI compendium of data sheets and summaries of product characteristics. Medicines Compendium. London: Datapharm Communications; 2001.

- Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. A clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of haemorrhoids of pregnancy. *Journal of International Medical Research* 1992;20:54-60.
- Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1997;57:145-51.
- Saleeby RG Jr, Rosen L, Stasik JJ, et al. Hemorrhoidectomy during pregnancy: risk or relief? *Diseases of the Colon and Rectum* 1991;3445:260-1.

**Noot 458**

Vanuit NICE

- Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. A clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of haemorrhoids of pregnancy. *Journal of International Medical Research* 1992;20:54-60.

**Noot 459**

Vanuit NICE

- Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. A clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of haemorrhoids of pregnancy. *Journal of International Medical Research* 1992;20:54-60.

**Noot 460**

Vanuit NICE

- Saleeby RG Jr, Rosen L, Stasik JJ, et al. Hemorrhoidectomy during pregnancy: risk or relief? *Diseases of the Colon and Rectum* 1991;3445:260-1.

**Noot 461**

- Blyton F, Chuter V, Walter KEL, Burns J. Non-drug therapies for lower limb muscle cramps (Cochrane Review). The Cochrane Library 2012;(1). [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).

**Noot 462**

- Young G, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(1).

**Noot 463**

- Nygaard IH, Valbo A, Pethick SV, et al. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps. *European Journal of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Biology* 2008;141:23-6.

**Noot 464**

- Young G, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(1).

**Noot 465**

- Nygaard IH, Valbo A, Pethick SV, et al. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps. *European Journal of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Biology* 2008;141:23-6.

**Noot 466**

Vanuit NICE

- Thaler E, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: A prospective randomised controlled study. *Swiss Medical Weekly* 2001;131:659-62.

**Noot 467**

Vanuit NICE

- Thaler E, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: A prospective randomised controlled study. *Swiss Medical Weekly* 2001;131:659-62.

**Noot 468**

Vanuit NICE

- Thaler E, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: A prospective randomised controlled study. *Swiss Medical Weekly* 2001;131:659-62.

**Noot 469**

- Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. *American Family Physician* 2009;985-94.

**Noot 470**

- Aleman A, Althabe F, Belizan J, et al. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.

**Noot 471**

- Flikweert S, Wieringa-de Waard M, Meijer LJ, et al. NHG-Standaard Miskraam. *Huisarts Wet* 2004;47:147-55.

**Noot 472**

- Snell BJ. Assessment and management of bleeding in the first trimester of pregnancy. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2009;54:483-91.

**Noot 473**

- Aleman A, Althabe F, Belizan J, et al. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.

**Noot 474**

- Flikweert S, Wieringa-de Waard M, Meijer LJ, et al. NHG-Standaard Miskraam. *Huisarts Wet* 2004;47:147-55.

**Noot 475**

Vanuit NICE

- Owens K, Pearson A, Mason G. Symphysis pubis dysfunction: a cause of significant obstetric morbidity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;105:143-6

**Noot 476**

Vanuit NICE

- Owens K, Pearson A, Mason G. Symphysis pubis dysfunction: a cause of significant obstetric morbidity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;105:143-6.
- Fry D, Hay-Smith J, Hough J, et al. National clinic gui-

deline for the care of women with symphysis pubis dysfunction. *Midwives* 1997;110:172-3.

#### Noot 477

Vanuit NICE

- Owens K, Pearson A, Mason G. Symphysis pubis dysfunction: a cause of significant obstetric morbidity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;105:143-6.

#### Noot 478

- Pennick V, Liddle SD. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(8). DOI: 10.1002/14651858.CD001139.pub3.

#### Noot 479

Vanuit NICE

- Ostgaard HC, Andersson GBJ. Prevalence of back pain in pregnancy. *Spine* 1991;16:549-52.

#### Noot 480

Vanuit NICE

- Young G, Jewell D. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).
- Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, et al. Pregnant women benefit from massage therapy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 1999;20:31-8.
- Ostgaard HC, Zetherstrom G, Roos-Hansson E, Svanberg B. Reduction of back and posterior pelvic pain in pregnancy. *Spine* 1994;19:894-900.

#### Noot 481

Vanuit NICE

- Young G, Jewell D. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).
- Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, et al. Pregnant women benefit from massage therapy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 1999;20:31-8.
- Ostgaard HC, Zetherstrom G, Roos-Hansson E, Svanberg B. Reduction of back and posterior pelvic pain in pregnancy. *Spine* 1994;19:894-900.
- Noren L, Ostgaard S, Nielsen TF, Ostgaard HC. Reduction of sick leave for lumbar back and posterior pelvic pain in pregnancy. *Spine* 1997;22:2157-60.
- Tesio L, Raschi A, Meroni M. Autotractor treatment for low-back pain in pregnancy: A pilot study. *Clinical Rehabilitation* 1994;8:314-9.
- Guadagnino MR. Spinal manipulative therapy for 12 pregnant patients suffering from low back pain. *Chiropractic Technique* 1999;11:108-11.
- McIntyre IN, Broadhurst NA. Effective treatment of low back pain in pregnancy. *Australian Family Physician* 1996;25:S65-7.
- Requejo SM, Barnes R, Kulig K, et al. The use of a modified classification system in the treatment of low back pain during pregnancy: A case report. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 2002;32:318-26.

#### Noot 482

Vanuit NICE

- Young G, Jewell D. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).

#### Noot 483

Vanuit NICE

- Young G, Jewell D. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1).
- Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, et al. Pregnant women benefit from massage therapy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 1999;20:31-8.
- Ostgaard HC, Zetherstrom G, Roos-Hansson E, Svanberg B. Reduction of back and posterior pelvic pain in pregnancy. *Spine* 1994;19:894-900.

#### Noot 484

Vanuit NICE

- Padua L, Aprile I, Caliendo P, et al. Symptoms and neurophysiological picture of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:1946-51.

#### Noot 485

Vanuit NICE

- Courts RB. Splinting for symptoms of carpal tunnel syndrome during pregnancy. *Journal of Hand Therapy* 1995;8:31-4.
- Ekman-Ordeberg G, Salgeback S, Ordeberg G. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. A prospective study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1987;66:233-5.
- Stahl S, Blumenfeld Z, Yarnitsky D. Carpal tunnel syndrome in pregnancy: Indications for early surgery. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;136:182-4.

#### Noot 486

- Beentjes MM, Weersma RLS, Koch W, et al. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:112-25.

#### Noot 487

- Robeyns K. Zorgpad voor zwangerschapsbegeleiding: een evaluatie in de regio Mol [manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2009.

#### Noot 488

Zie bijlage 2.

#### Noot 489

- Baert B. Verwachtingen en kennis van vrouwen over zwangerschapsopvolging [manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2011.
- Jacobs M. Verwachtingen en kennis van vrouwen over zwangerschapsopvolging [manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2012.

#### Noot 490

- De Maeyer M, Hoste J. Gedeelde zorg voor zwange-

ren: een haalbare taak [manama-thesis]. Antwerpen: UAntwerpen; 2011.

#### Noot 491

- Hoste J, De Maeyer L, Seuntjens L et al. Gedeelde zwangerschapsbegeleiding: een haalbare taak? Meningen van vrouwen, huisartsen en gynaecologen. *Huisarts Nu* 2012;41:238-42.

#### Noot 492

- De Maeyer L, Hoste J, Seuntjens L, et al. Gedeelde zwangerschapsbegeleiding: kan het beter? Introductie van een regionaal zorgpad. *Huisarts Nu* 2012;41:243-8.

#### Noot 493

- Phyfferoen A-S. Samen zwanger? Wat denken huisartsen en gynaecologen over gedeelde zwangerschapsopvolging? Een exploratief onderzoek bij huisarts en gynaecoloog [manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2013.
- Vermandere S. Wat denken huisartsen en gynaecologen over gedeelde zwangerschapsopvolging? Een exploratief onderzoek bij huisarts en gynaecoloog

[manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2013.

#### Noot 494

- Peeters S. Optimaliseren van zwangerschapsbegeleiding in de huisartsenpraktijk [manama-thesis]. Leuven: KU Leuven; 2012.

#### Noot 495

- Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Berchem/Brussel: Domus Medica/SSMG; 2007.  
<http://portal.iscientia.net/public/cebamnl/nieuws/Pages/Stramienvooraanbevelingen.aspx>.

#### Noot 496

- [www.adapte.org](http://www.adapte.org).

#### Noot 497

- [http://agree-trust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://agree-trust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf).

#### Noot 498

- [www.gradeworkinggroup.org/index.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm).

## LIJST MET AFKORTINGEN

- 3TC: Lamivudine
- 95% CI: 95%-Betrouwbaarheidsinterval (Confidence Interval)
- ACHOIS: Australian Carbohydrate Intolerance Study in pregnant women
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists
- ADA: American Diabetes Association
- AFP: Alpha-Foetoproteïne Gehalte
- Aids: Acquired immunodeficiency syndrome
- ASB: Asymptomatische Bacteriurie
- AZT: Zidovudine
- BMI: Body Mass Index
- CDC: Centers of Disease Control and prevention
- CMV: Cytomegalovirus
- CRP: C-Reactive Protein
- CTG: Cardiotocografie
- DES: Diethylstilbestrol
- DNA: Desoxyribonucleic Acid
- DR: Detectieratio
- EIA: Enzyme Immuno Assay
- EL: Evidence Level
- ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
- EUG: Extra Uteriene Graviditeit
- FTA-Ab: Fluorescent Treponemal Antibody - Absorption
- FU: Follow-up
- GBS: Groep B Streptokokken
- GFR: Glomerular Filtration Rate
- GPP: Good Practice Point
- Hb: Hemoglobine
- HBV: Hepatitis B Virus
- HBcAg: Hepatitis Core Antigen
- HBeAg: Hepatitis E Antigen
- HBsAg: Hepatitis B surface Antigen
- Anti-HBc al: Anti-Hepatitis B Core Antilichamen
- Anti-HBe al: Anti-Hepatitis B E Antilichamen
- Anti-HBs al: Anti-Hepatitis B Surface Antilichamen
- hCG: Human Chorionic Gonadotropin
- $\beta$ - hCG: Vrije  $\beta$  subunit van Human Chorionic Gonadotropin
- H- hCG: Hypoglycosylated hCG
- HCV: Hepatitis C Virus
- HELLP: Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Low Platelets
- HSV: Herpes Simplex Virus
- Hiv: Human immunodeficiency virus
- HPV: Humaan Papillomavirus

IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study  
IAP: Intrapartum Antibiotica Profylaxe  
IgA: Immuunglobuline A  
IgM: Immuunglobuline M  
IgG: Immuunglobuline G  
IM: Intramusculair  
IUD: Intra-uterine Device  
IV: Intraveneus  
KCE: Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg  
LMP: Late Menstrual Period  
LR: Likelihood Ratio  
MTCT: Mother To Child Transmission  
NICU: Neonatal Intensive Care Unit  
NIPT: Niet-Invasieve Prenatale Test  
NNT: Number Needed to Treat  
NVP: Nevirapine  
OGTT: Orale Glucose Tolerantie Test  
OR: Odds Ratio  
OTC: Over The Counter  
PAPP-A: Placental Associated Plasma Protein A  
PCR: Polymerase Chain Reaction  
PEP: Post Exposure Profylaxis  
PID: Pelvic Inflammatory Disease  
PIH: Pregnancy Induced Hypertension  
POC: Point Of Care  
PPV: Positive Predictive Value  
PROM: Premature Rupture Of Membranes  
PUL: Pregnancy of Unknown Location  
RBC: Rode Bloedcellen  
RCT: Randomized Controlled Trial  
RPR: Rapid Plasma Reagin  
RR: Relatief Risico  
RR: Risk Ratio  
Sd-NVP: Single dose Nevirapine  
SIDS: Sudden Infant Death Syndrome  
SOL: Seksueel Overdraagbare Infectie  
TPHA: Treponema pallidum particle agglutination assay  
UHT: Ultra High Temperature  
VDV: Vlaamse Diabetes Vereniging  
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory Test  
VEGT: Vrije Vasculaire Endotheliale Groeifactor  
VVOG: Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie  
VZV: Varicella Zoster Virus  
VZIG: Varicella Zoster Immuunglobulinen





Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hilde Philips, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Evy Lenaerts, prof. dr. Paul Van Royen, Elissah Hendrickx) en met de steun van de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

© **Domus Medica vzw**  
Lange Leemstraat 187  
2018 Antwerpen

Tel. 03 425 76 76  
E-mail: [info@domusmedica.be](mailto:info@domusmedica.be)  
[www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)

