

Ziekten en afwijkingen die de zwangerschap compliceren

.....

In dit hoofdstuk komen aan de orde: frequent voorkomende ziekten en afwijkingen die de zwangerschap kunnen compliceren, zoals anemie, bloedgroepimmunisatie, infectieziekten, diabetes mellitus, nier-, hart-, long-, lever- en schildklierziekten, alsmede neurologische, gynaecologische en chirurgische aandoeningen.

.....

9.1 Anemie

Omdat tijdens de zwangerschap het plasmavolume sterker toeneemt dan het erythrocytenvolume, dalen al vroeg in de zwangerschap het hemoglobinegehalte en de hematocrietwaarde; de zogenoemde fysiologische hemodilutie (paragraaf 3.8.8). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is in de zwangerschap van anemie sprake wanneer het hemoglobinegehalte lager is dan 6,8 mmol/l. In Nederland wordt een afkapwaarde onder de 5^e percentiel gehanteerd (zie tabel 4.5). In de Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afpraak (LESA) anemie in de zwangerschap van de NHG en de KNOV wordt geadviseerde cliënten met een hb onder de 5.6 (ongeacht de zwangerschapsduur) te verwijzen naar de tweede lijn. Bij een hb onder de 6 bij de eerste controle of een MCV <70 fl verricht de huisarts aanvullend onderzoek (ferritine, leucocyten, trombocyten, LDH en bij macrocytaire anemie foliumzuur en vitamine B12).

Etiologie

– *Ijzerebrek* komt het meest frequent voor bij zwangeren. Ijzer wordt actief, tegen een gradiënt in, door de placenta naar de foetus getransporteerd; zelfs bij een zeer laag serumijzergehalte van de moeder krijgt de foetus voldoende ijzer. Ook voor de toename van het maternale erythrocytenvolume is extra ijzer nodig. Sommige zwangeren kunnen de grotere ijzerbehoefte onvoldoende aanvullen uit de

voeding. Dat komt meestal door slechte voedingsgewoonten. Naast een ijzerebrekansemie kan de anemie ook ontstaan door een vitamine B12- of een foliumzuurdeficiëntie.

- *Foliumzuurgebrek*. Minder frequent is anemie door foliumzuurgebrek. Ook aan foliumzuur is meer behoefte, vooral voor de foetus. Foliumzuurvoorraden kunnen opraken door bijvoorbeeld snel op elkaar volgende bevallingen en door lactatie. Bij onvoldoende gevarieerde voeding kan een tekort ontstaan aan foliumzuur, maar dit kan ook worden veroorzaakt door braken. Ten slotte is bij een tweelingzwangerschap de behoefte aan foliumzuur groter.
- *Hemoglobinopathieën*. De derde belangrijke oorzaak voor anemie die in de zwangerschap van betekenis is, wordt gevormd door de hemoglobinopathieën. Deze komen in Nederland vooral voor bij immigranten. *Sikkelcelziekte* wordt veroorzaakt door een afwijkende bouw van het hemoglobinemolecuul (HbS en ook wel HbC in plaats van HbA₁). Het afwijkende molecuul komt vooral voor bij negroiden, en heeft in de heterozygote vorm ('sikkelcel-trait', HbAS of HbAC) nauwelijks nadelige gevolgen tijdens de zwangerschap, behalve soms bij een foliumzuurtekort. De homozygote vormen (HbSS, HbCC) kunnen – niet alleen in de zwangerschap – tot ernstige problemen leiden. In de zwangerschap komen vaker crises voor, veroorzaakt door uitkristalliseren van HbS in gereduceerde vorm, met als gevolg intravasculaire aggregatie van sikkelvormig veranderde

erythrocyten, de zogenoemde sikkcelcellen. Die sikkcelceltrombi veroorzaken (micro)infarcten in allerlei organen, inclusief de placenta. Infecties bevorderen het optreden van crises. Kenmerkend zijn de botpijnen en pijnen in de leverregio. Bij *thalassemie* is de synthese van een of meer globineketens gestoord; die ketens zijn overigens wel normaal van bouw. Bij een alfathalassemie is een of meer van de 4-alfaketens deficiënt; bij een bètathalassemie betreft het een deficiëntie van de bètaketens. De afwijking komt vooral voor bij immigranten uit mediterrane gebieden, Afrika en Zuid-Azië. Indien bij een alfathalassemie alle vier de ketens ontbreken, is er sprake van een letale aandoening (Hb Barts hydrops foetalis); als er één alfaketens aangemaakt wordt (genotype $-/\alpha$) is er sprake van een heterozygote vorm met een ernstige microcytaire anemie. Als er sprake is van twee alfaketens, dan is dat meestal zonder klinische verschijnselen, hoewel de hemoglobine-indices (MCV en MCH) verlaagd zijn. Door de verhoogde bloedafbraak en de daardoor verhoogde bloedaanmaak ontstaat soms foliumzuurdeficiëntie. Bij een bètathalassemie, waarbij het bètaglobuline niet wordt aangemaakt, is de heterozygote vorm in principe gezond, hoewel het Hb-gehalte (en ook de indices) verlaagd is. Bij de homozygote vorm is de patiënt transfusieafhankelijk.

- In de tropen, en dus ook bij immigranten uit die gebieden, moet bij anemie altijd worden gedacht aan malaria en mijnwormziekte. In de tropen en bij zwangeren die uit tropische landen afkomstig zijn, is malaria een belangrijke oorzaak van hemolytische anemie. Bij mijnwormziekte is sprake van ijzerebreksanemie als gevolg van gastro-intestinaal bloedverlies.
- Als oorzaak van onverklaarde anemie, vooral bij negroïden, moet ook worden gedacht aan *enzymdeficiënties* in de erythrocyten, vooral G6PD-deficiëntie. Een dergelijke deficiëntie heeft hemolytische anemie tot gevolg.
- *Infectieziekten*, zoals een infectie met HIV, kunnen ook gepaard gaan met anemie. Het betreft dan een normocytaire anemie.

Diagnostiek en behandeling

Indien bij een zwangere het hemoglobinegehalte is gedaald tot onder de 5e percentiel voor de zwangerschapsduur, bepaalt men tevens het MCV

(paragraaf 4.4.4). Met de bepaling van het MCV kan gedifferentieerd worden tussen een micro- en een macrocytaire anemie. Bij ijzerebreksanemie past een laag MCV (microcytaire anemie) en een laag ferritinegehalte; bij bètathalassemie een laag MCV en een normaal of hoog ferritinegehalte. Een tekort aan foliumzuur of vitamine B12 geeft een hoog MCV (macrocytaire anemie), maar er zijn in principe geen tekenen van ijzerebrek. Bij een MCV < 80 fl kan men, indien andere klinische symptomen ontbreken, het beste direct beginnen met ijzertherapie per os in ferrovorm. Gedurende vier tot zes weken wordt tweemaal per dag 200 mg ferrofumarat voorgeschreven. Naast de medicatie is het belangrijk ijzerrijke voeding te gebruiken, zoals volkorenproducten, groene groenten, noten en vlees. Melk en antacida verminderen de absorptie van ijzer. Bij zwangeren met een ijzerebreksanemie (meest voorkomend) en een goede resorptie van ijzer is na vier tot zes weken een stijging van ongeveer 1 mmol/l te verwachten. Bij een MCV < 70 fl of > 100 fl is onmiddellijk nadere diagnostiek aangewezen. Ook als na vier tot zes weken ijzergebruik het Hb niet is gestegen, maar mogelijk zelfs gedaald, terwijl de tabletten wel zijn ingenomen, moet nader onderzoek worden gedaan naar de oorzaak van de anemie. Met de bepaling van het MCV kan gedifferentieerd worden tussen een micro- en een macrocytaire anemie. Met behulp van het ferritinegehalte kan men bepalen of er gebrek aan ijzer is. Bij ijzerebreksanemie past een laag MCV (microcytaire anemie) en een laag ferritinegehalte; bij bètathalassemie een laag MCV en een normaal of hoog ferritinegehalte. Een tekort aan foliumzuur of vitamine B12 geeft een hoog MCV (macrocytaire anemie), maar er zijn in principe geen tekenen van ijzerebrek. Het gehalte aan foliumzuur en vitamine B12 in het bloed kan worden bepaald. Bij foliumzuurdeficiëntie kan tweemaal daags 0,5 mg foliumzuur worden bijgegeven. Broccoli en spinazie bevatten veel foliumzuur. Door koken gaat echter 60-90% van het foliumzuur in groenten verloren.

Hemoglobinopathieën zijn de meest voorkomende autosomaal recessieve ziekten bij de mens. Een verhoogd risico op dragerschap bestaat bij negroïde, mediterrane en Aziatische populaties. Met behulp van Hb-elektroforese kan men de verschillende vormen diagnosticeren. Bij homozygote sikkcelcelziekte, en ook bij de zeldzamere

dubbelheterozygote aandoeningen (sikkelcelhemoglobine-C-ziekte, HbSC, en sikkelcelthalassemie) is intensieve specialistische begeleiding nodig, bij voorkeur in een centrum met ervaring op dit gebied. Vaak is foliumzuursuppletie gewenst; ijzertherapie is meestal overbodig. Behandeling van infecties, bijvoorbeeld urineweginfecties, is belangrijk voor het voorkómen van crises. Hemolytische crises in de zwangerschap en in de kraamperiode kunnen levensbedreigend zijn voor de moeder. Ook het kind wordt bedreigd door placenta-infarcering (paragraaf 8.4.2) ten gevolge van sikkelcelaggregatie. Bij de heterozygote draagsters is partneronderzoek geïndiceerd. Als die geen drager is, bestaat er voor de foetus immers geen risico op een overerving van de homozygote sikkelcelziekte. Alfathalassemie kan leiden tot hydrops foetalis als de partner eveneens drager is.

Bij migranten uit de tropen moet malariadiagnostiek worden verricht; de behandeling valt buiten het bestek van dit boek.

9.2 Bloedgroepimmunisatie

Als de moeder IgG-antistoffen maakt tegen de antigenen van de erythrocyten van de foetus, dan spreekt men van *bloedgroepimmunisatie*. IgG-antistoffen kunnen door de placenta naar de circulatie van het kind gaan en dan de erythrocyten afbreken. Dit kan ook gebeuren als er IgG-antistoffen gemaakt worden tegen bloedplaatjes bij de foetus. Van *bloedgroepincompatibiliteit* spreken we als de bloedgroepen verschillen. Hierbij is (nog) geen sprake van antistoffen.

Achtereenvolgens worden besproken: resusimmunisatie en immunisatie door irregulaire antistoffen, ABO-immunisatie (reguliere antistoffen) en HPA (*human platelet antigen*)-immunisatie.

9.2.1 RESUSIMMUNISATIE

Resusfactor

De resusfactor of het resusantigeen bestaat uit drie componenten, die gepaard voorkomen: Cc, Do en Ee. Het kleine d-antigeen bestaat niet en wordt daarom met een 0 aangegeven. Het D-antigeen is daarvan het meest immunogeen, dat wil zeggen dat die het vaakst antistoffen opwekt. We noemen iemand daarom resuspositief

wanneer D aanwezig is, in heterozygote of homozygote vorm: Do of DD. In ons land is dit bij 84% het geval; 16% is resusnegatief: oo. Op DNA-niveau kan men het resusgenotype van ieder individu bepalen.

De foetus erft van de resusnegatieve (oo) moeder geen grote D, maar kan van de resuspositieve vader (DD of Do) D erven. Een heterozygote vader zal in 50% van de gevallen D doorgeven en in 50% niet. In het laatste geval zijn moeder en foetus compatibel en levert foetaal bloed voor de moeder geen problemen op. Resusimmunisatie kan ontstaan doordat foetale erythrocyten met het D (of C, c, E, e)-antigeen in de circulatie van de resusnegatieve zwangere overgaan, of ook door een transfusie van resuspositief bloed aan een resusnegatieve ontvanger.

Behalve resusantistoffen blijken ook antistoffen tegen andere, zogenoemde irregulaire bloedgroepen met eigennamen als kell- en duffybloedgroep tot immunisatie te kunnen leiden. Vooral een immunisatie tegen het kell-antigeen kan leiden tot ernstige immunisatie. Men komt deze immunisatie soms pas op het spoor door het optreden van ernstige icterus, meestal binnen 24 uur na de geboorte van de pasgeborene (paragrafen 6.5.4 en 11.2.3), of door afwijkingen bij de foetus tijdens de zwangerschap. Teneinde de diagnose eerder te stellen, wordt nu in het begin van de zwangerschap gescreend: een monster bloed van alle zwangeren, ook de resuspositieve, wordt in het begin van de zwangerschap onderzocht op irregulaire antistoffen. Indien antistoffen worden gevonden, wordt een tweede monster naar het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) gestuurd ter bevestiging en typering. Een antistoftiterbepaling en de antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)-test (zie verder) geven een inschatting van de verwachte effecten op de foetale hemolyse. Voor nadere diagnostiek kan ook het genotype van de vader worden bepaald, hoewel dat voor deze zwangerschap geen directe consequenties heeft.

De resusnegatieve zwangere

Soms kan tijdens de zwangerschap transplacentair bloed van de foetus in de maternale circulatie komen, bijvoorbeeld bij een amniocentese of een solutio. Het gebeurt echter frequenter tijdens de baring, zoals bij een sectio en na een manuele placentaverwijdering. Men noemt dit ook wel een

foetomaternale transfusie. De hoeveelheid foetaal bloed die in de maternale circulatie komt is gewoonlijk niet meer dan 1 ml. Bij uitzondering is de hoeveelheid echter veel groter. De grootte van de foetomaternale transfusie kan gemeten worden met de kleihauer-betkemethode. Daarbij wordt het aantal foetale cellen in een bloeduitstrijk geteld. Sinds kort wordt ook gebruikgemaakt van flowcytometrie, waarbij cellen met foetaal hemoglobine (HbF) kunnen worden aangetoond.

Na sensibilisatie met resus-D-positieve (foetale) cellen zal een resusnegatieve moeder antistoffen tegen het resusantigeen gaan vormen. De antistoffen zijn IgG-anti-D-antistoffen, die de placenta kunnen passeren. In de eerste zwangerschap gebeurt dit niet vaak of gaat het maar om weinig antistoffen. In de volgende zwangerschappen komt het proces echter vaak eerder op gang en wordt de antistoftiter hoger. Resusimmunisatie is in het algemeen progressief in openvolgende zwangerschappen.

De kans op resusimmunisatie is kleiner als bij moeder en kind incompatibele ABO-bloedgroepen aanwezig zijn dan wanneer zij dezelfde ABO-bloedgroep hebben. Een incompatibele erythrocyt van de foetus wordt door de natuurlijk aanwezige regulaire antistoffen bij de moeder namelijk zo snel vernietigd dat zij geen resusantistoffen gaat maken.

Diagnostiek en behandeling van de niet-geïmmuniseerde Rh(D)-negatieve zwangere

Om immunisatie tijdig op te sporen, wordt van elke zwangere in het begin van de zwangerschap de resusfactor bepaald en screent men op irregulaire erythrocytenantistoffen. Bij 30 weken (paragraaf 4.4.2) laat men het bloed van iedere resusnegatieve zwangere nog eens op antistoffen onderzoeken. Daarna krijgen alle Rh(D)-negatieve zwangeren die niet Rh(D)-geïmmuniseerd zijn, 1.000 IE anti-D-immunoglobuline i.m. toegediend om immunisatie als gevolg van foetomaternale transfusie in het laatste trimester te voor-

Tabel 9.1 Preventie van resusimmunisatie: indicaties voor toediening van anti-D-immunoglobuline aan resusnegatieve zwangeren

<i>riscifactoren foetomaternale transfusie (FMT) en sensibilisatiemoment</i>	<i>dosis anti-D-immunoglobuline</i>
extra-uteriene graviditeit	375 IE
abortus completus > 10 weken	375 IE
abortuscurettagage < 16 weken	375 IE
chorionvillusbioopsie (CVS) of amniocentese < 26 weken	375 IE
evacuatie mola hydatidosa	375 IE
partus immaturus of abortus provocatus na 16 weken	1.000 IE
CVS of amniocentese > 26 weken, chordocentese	1.000 IE
routine in 30e week zwangerschap	1.000 IE
stomp buiktrauma in de graviditeit ¹	1.000 IE
vaginaal bloedverlies > 26 weken ²	1.000 IE
uitwendige versie	1.000 IE
post partum bij RhD-positief kind (bij sectio caesarea, manuele placentaverwijdering, fundusexpressie en meerlinggraviditeit is mogelijk een hogere dosis nodig) ¹	1.000 IE
intra-uteriene vruchtdood ³	1.000 IE
neonatale anemie ten gevolge van FMT ³	bereken de dosis
transfusie (of transplantatie) met materiaal van Rh-positieve donor ³	bereken de dosis

1 Vóór anti-D-toediening wordt aanbevolen de mate van FMT te objectiveren met de kleihauer-betkemethode.

2 De effectiviteit van anti-D in deze situaties is niet evidence-based.

3 Vóór anti-D-toediening moet men een test volgens de kleihauer-betkemethode uitvoeren en bij FMT > 20 ml de anti-D-dosis berekenen.

Bron: richtlijn NVOG: www.nvog.nl.

komen. In het algemeen gaat men ervan uit dat 50 IE anti-D-immunoglobuline 1 ml Rh(D)-positief bloed neutraliseert. Ten slotte stuurt men na de geboorte van kinderen van resusnegatieve moeders (zonder resusantistoffen) navelstrengbloed naar een laboratorium ter bepaling van de resusfactor van het kind. Is het kind resuspositief, dan volgt immunoprofylaxe met wederom 1.000 IE. Die moet bij voorkeur binnen 48 uur bij de moeder worden toegediend. Deze dosis is voldoende voor het neutraliseren van een foetomaternale transfusie (FMT) van 20 ml. De anti-D-immunoprofylaxe werd ingevoerd in 1969, waarna het aantal gesensibiliseerde vrouwen sterk afnam, tot momenteel per jaar nog 200 gevallen. Ook de afname van het kindertal heeft bijgedragen aan deze afname. Bij ongeveer 0,5% van alle bevallingen zal een FMT van > 20 ml optreden. Aan preventie van resusimmunisatie moet gedacht worden bij alle risicomomenten voor FMT (tabel 9.1).

Diagnostiek en behandeling van de geïmmuniseerde zwangere

Bij een zwangere met reeds een immunisatie in een vorige zwangerschap op basis van het D-antigeen kan in maternaal bloed tijdens de volgende zwangerschap de resusfactor van het kind bepaald worden. Hoewel veelvuldig gedaan om het risico in te schatten bij een volgende zwangerschap is het bepalen van het *genotype van de vader*: homozygoot of heterozygoot voor het D-antigeen of voor de andere bloedgroepantigenen niet strikt noodzakelijk.

Er wordt gevaren op de antistofscreening in het eerste trimester. Bij een zwangere met irregulaire antistoffen of met een reeds bekende immunisatie wordt allereerst de specificiteit van de antistof bepaald en tracht men daarnaast prenataal de toestand van de foetus zo goed mogelijk te beoordelen. Hier speelt zowel de antistoftiter als de ADCC-test een belangrijke rol naast andere vormen van foetale bewaking. De titer wordt in het serum van de zwangere bepaald met de indirecte antiglobulinetest (IAGT). Omdat de hoogte van de titer slecht correleert met de ernst van de aandoening, wordt in Nederland de ADCC-test gebruikt (zie kader), waarmee de klinische betekenis van de immunisatie beter bepaald kan worden. Bij een hoge uitslag (> 50%) is nader overleg met

en soms diagnostiek in een gespecialiseerd centrum aangewezen. Hoewel niet geheel zonder betekenis is de *anamnese* (de afloop van vorige zwangerschappen, de gezondheid van de kinderen en hun behandeling) niet doorslaggevend in het beleid. Ook het *genotype van de vader*: homozygoot of heterozygoot voor het D-antigeen of voor de andere bloedgroepantigenen, is voor de huidige zwangerschap niet van belang. Is de vader homozygoot, dan is het kind altijd resus-positief. Bij heterozygotie is er 50% kans op een resus-negatief kind en zijn er dus geen problemen te verwachten.

Bij een hoge uitslag is nadere diagnostiek zoals dopplersonderzoek aangewezen. Hiermee wordt de snelheid van de bloeddorstrooming in een foetaal hersenvat (arteria cerebri media) gemeten die heel precies correleert met de mate van anemie. Bij ernstige anemie is de bloedstroomsnelheid namelijk verhoogd. Slechts bij twijfel wordt er nog een amniocentese verricht (paragraaf 4.4.3) voor het bepalen van de lileyindex. Dat is een maat voor de concentratie van bilirubine. Een hoog bilirubine in het vruchtwater past bij hemolyse en anemie. Bij het nader onderzoek naar het bestaan van foetale anemie en een beginnende hydrops van foetus en placenta door middel van *echoscopie* wordt de grootte van de lever en milt mede beoordeeld. De foetale conditie zal ook beoordeeld worden met behulp van een CTG, hoewel afwijkingen daarop pas zichtbaar zijn bij een ernstige foetale anemie. Het CTG krijgt dan een kenmerkend sinusoidaal patroon.

Aan de hand van de gegevens uit de prenatale periode zal in lichte gevallen, zoals de eerste zwangerschap waarin immunisatie tot uiting komt, een spontane partus in een ziekenhuis afgewacht kunnen worden. Uitgebreid onderzoek van het navelstrengbloed en van de neonatus is wel nodig. Men let op icterus, controleert het bilirubinegehalte tot het afneemt (vaak door fototherapie) en controleert het Hb tot de zesde week in verband met de kans op anemie. Stijgt het bilirubinegehalte bij een pasgeborene te sterk, dan ontstaat gevaar voor kernicterus. Bij een hoog bilirubinegehalte zal men tot een of meer wisseltransfusies overgaan. Bij de pasgeborene wordt het bloed met antistoffen vervangen door resus-negatief bloed van een donor, waarvan de erythrocyten door de resterende antistoffen niet worden

aangetast. Het Hb moet soms door een extra erythrocytentoediening op peil worden gebracht.

In ernstiger gevallen wordt de foetus al zo vroeg in de zwangerschap anemisch dat zijn leven in gevaar komt. In dat geval kan de anemie worden behandeld door een intra-uteriene erythrocytentransfusie in de navelstrengvene. Deze transfusies worden verricht tot circa 35 weken. In het algemeen zal de baring daarna worden ingeleid bij een termijn van 37 à 38 weken. Indien met intra-uteriene transfusies wordt begonnen voordat hydrops foetalis optreedt, bestaat er 90% kans op een goede afloop van de zwangerschap. Bij manifeste hydrops foetalis daalt die kans tot 55%.

ADCC-test en ernst van de hemolyse

De ADCC-test (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-test) biedt de mogelijkheid de hemolytische activiteit van met name de resusantistoffen bij de zwangere vast te stellen en daarmee dus de ernst van de aandoening.

Voor het D-antagonisme geldt de volgende indeling:

- 0-10%: geen hemolyse
- 10-30%: geen tot geringe hemolyse
- 30-50%: geringe tot matige hemolyse
- 50-80%: matige tot ernstige hemolyse
- 80%: ernstige tot zeer ernstige hemolyse.

Voor non-D-irregulaire antistoffen is de ADCC-test minder betrouwbaar en worden lagere afkappunten voor verdenking op ernstige hemolyse gehanteerd. De ADCC-test wordt centraal voor Nederland uitgevoerd door het CLB (Sanquin Diagnostiek) te Amsterdam.

Bij een ADCC-test > 50% voor anti-D, > 20% voor anti-kell en > 10% voor anti-c, of bij een recente significante titerstijging moeten de verdere controles plaatsvinden in samenwerking met een gespecialiseerd centrum voor intra-uteriene behandeling. In Nederland is dat het Leids Universitair Medisch Centrum. Alleen bij een ADCC-testuitslag < 10% kan eerstelijnszorg plaatsvinden.

Het kind bij resusimmunisatie

Hoe meer antistoffen de moeder maakt, hoe vroeger in de zwangerschap en hoe groter de toxiciteit van die antistoffen, des te ernstiger zal ook het ziektebeeld bij het kind zijn. Men spreekt van *erythroblastosis foetalis* of *morbus haemolyticus*

neonatorum. De ziekte komt voor in verschillende graden van ernst. Het minst ernstig is de congenitale hemolytische anemie, dan volgt de icterus gravis neonatorum, en de ernstigste vorm is de hydrops foetalis.

De moederlijke antistoffen breken de resuspositieve erythrocyten van de foetus af, met als gevolg anemie, hyperbilirubinemie en compensatoire erythropoëse. Bilirubine van de foetus wordt via de placenta afgevoerd naar de moeder en door haar uitgescheiden. De compensatoire bloedaanmaak in lever en milt van de foetus heeft een sterke vergroting van die organen tot gevolg. Er zijn veel jonge erythrocyten, normoblasten en reticulocyten in het bloed aanwezig. De functie van de lever kan in ernstige gevallen verstoord worden, zodat hypoproteïnemie ontstaat. Door dit eiwittekort wordt het ontstaan van hydrops van foetus en placenta verklaard. Is de anemie sterk, dan kan decompensatio cordis met hydrops optreden.

In de praktijk ziet men het meest frequent een ernstige icterus direct na de geboorte. Sedert de routinematige screening op resus-D-antistoffen komt een onverwachte geboorte van een ernstige resusgeïmmuniseerde baby veel minder vaak voor. Dan stijgt het bilirubinegehalte snel, omdat de placenta er niet meer is en de moeder het bilirubine niet meer uitscheidt. Bovendien is de lever van het kind nog niet in staat zoveel bilirubine te conjugeren. Het ongeconjugeerde bilirubine (paragraaf 11.2.3) kan de celmembranen passeren en een encefalopathie, kernicterus, veroorzaken, wat kan leiden tot ernstige mentale retardatie en zelfs tot de dood. Dit kan antenataal worden voorkomen door het geven van een intra-uteriene transfusie (indien nodig) of postnataal door fotherapie of een wisseltransfusie. Sinds de routinematig screening van Rhesus D antistoffen komt een onverwachte geboorte van een ernstige Rhesus geïmmuniseerde baby veel minder voor.

9.2.2 ABO-IMMUNISATIE

De erythrocyten bevatten naast het resusantigeen ook de ABO-antigenen: A, B, AB of o (geen antigeen). In het plasma ontbreekt de antistof tegen de eigen erythrocyten, maar de andere zijn van nature aanwezig. De natuurlijke (regulaire) antistoffen anti-A en anti-B oefenen maar zelden invloed op de foetus uit, omdat het A- of B-antigeen meestal pas laat in de zwangerschap tot ontwik-

keling komt. Anti-A en anti-B worden bovendien behalve aan erythrocyten ook aan andere weefsels gebonden. Na de geboorte kan de lever van het kind het vele bilirubine ten gevolge van hemolyse niet omzetten en ontstaat icterus. Het beeld verschilt van de resusimmunisatie doordat:

- het ook in de eerste zwangerschap kan voorkomen;
- de foetus zelden ernstig wordt aangetast en het probleem de hyperbilirubinemie *na* de geboorte is;
- de ernst van de immunisatie niet te voorspellen is bij een volgende zwangerschap omdat het beeld niet progressief is;
- er in de zwangerschap geen parameters voor zijn.

De *diagnose* berust op het vaststellen van icterus neonatorum binnen 24 uur na de geboorte en/of icterus van uitzonderlijke ernst (paragrafen 6.5.4 en 11.2.3.), en vervolgens op bloedonderzoek van het bilirubinegehalte en de bloedgroep van de pasgeborene. De bloedgroep van de moeder is gewoonlijk o, die van het kind A (soms B).

De *behandeling* bestaat zo nodig uit fotherapie op en/of wisseltransfusie.

9.2.3 TROMBOCYTENIMMUNISATIE

Ook trombocyten hebben antigenen op hun celmembraan. Als er incompatibiliteit bestaat tussen moeder en foetus, kunnen bij de moeder IgG-antistoffen ontstaan die de placenta passeren en leiden tot afbraak van trombocyten en min of meer ernstige trombocytopenie. Meestal wordt de diagnose neonatale allo-immunotrombocytopenie (NAITP) in de neonatale periode gesteld als de neonat petechiën heeft. Dit komt voor in ongeveer 1 op 1.500 zwangerschappen. De meest immunogene bloedgroep op trombocyten is het trombocyt-specifieke HPA-1a (human platelet antigen). De meest gevreesde complicatie is de perinatale hersenbloeding. In het merendeel van de gevallen treedt intra-uteriene hersenbloeding op tussen 30 en 35 weken amenorroe.

Bij de zwangere met trombocytimmunisatie (doorgaans ontdekt via een eerder kind met NAITP in het gezin) volgt men het volgende beleid:

- bepalen of de partner homo- of heterozygoot is voor het betreffende antigeen;

- bij een heterozygote partner kan door DNA-onderzoek in vruchtwatercellen het trombocytgenotype van de foetus worden bepaald;
- regelmatig echoscopisch onderzoek (ongeveer elke twee weken), met speciale aandacht voor het optreden van hersenbloeding;
- de prenatale behandelopties in het hiervoor gespecialiseerde centrum in Leiden (LUMC) zijn onder meer: *a* immunoglobuline 1 g/kg/week intraveneus; *b* corticosteroiden, en *c* intra-uteriene transfusie met compatibele trombocyten. Deze laatste twee behandelingen worden vanwege het gunstige behandelresultaat van de immunoglobulinen (vrijwel) niet meer toegepast.

9.3 Infectieziekten

Er wordt een onderverdeling gemaakt tussen seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) en andere infecties tijdens de zwangerschap.

9.3.1 SOA 1 – LUES (SYFILIS)

Treponema pallidum is een spirocheet die de placenta passeert; tijdens de zwangerschap kan een infectie van de foetus ontstaan. Een recente infectie met lues kan al vroeg in de zwangerschap leiden tot een abortus of intra-uteriene vruchtdood. In een later stadium van de ziekte of bij een volgende zwangerschap kan een kind geboren worden met congenitale lues. Soms is het kind asymptomatisch, soms heeft het verschijnselen zoals een maculopapuleus exantheem, skeletmisvormingen, hepato- en splenomegalie, lymfeklierzwellingen, rinitis. Later blijken dan nog tandafwijkingen en een zadelneus te ontstaan.

In Nederland worden bij iedere zwangere in het begin van de zwangerschap luesreacties bepaald. De incidentie onder de algehele bevolking is momenteel 1 op 100.000. De incidentie onder de zwangere populatie is hoger.

De belangrijkste luesreacties zijn:

- TPHA (*Treponema pallidum*-hemagglutinatiereactie) of Treponema Pallidum Particle Agglutination test (TPPA). Wordt drie tot twaalf weken na besmetting positief. Een titer van minder dan 1 : 80 wordt als negatief beschouwd. Een positieve TPHA is een sterke aanwijzing voor een infectie van recente of oudere datum. Ook

na adequate behandeling blijft de test vaak positief. Als alleen de TPHA positief is (FTA-ABS en VDRL negatief) kan dit wijzen op een oude syfilisinfectie of op een doorgemaakte aandoening zoals framboesia tropica. De laatste is geen SOA maar een tropische treponematose die framboosachtige zweren veroorzaakt over het hele lichaam.

- FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorptionstest). Wordt vanaf de tweede tot derde week na besmetting positief en kan na behandeling nog jaren positief blijven.
- VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory)-test. Wordt vier tot vijf weken na besmetting positief. Een sterk positieve VDRL in combinatie met positieve TPHA- en FTA-ABS-tests wijst op een recente actieve syfilisinfectie. Indien syfilis in een vroeg stadium wordt behandeld, zal de VDRL doorgaans in titer dalen of negatief worden. Dat is ook mogelijk in latere stadia, alleen minder vaak dan bij vroege syfilis.

Wordt lues vastgesteld, dan moet de zwangere zo spoedig mogelijk worden verwezen naar de dermatoveneroloog voor een behandeling met 2,4 ME benzathinebenzylpenicilline i.m. op dag 1, 8 en 15. Bij behandeling vroeg in de zwangerschap is de prognose voor het kind goed. Bij penicillineallergie geeft men als alternatief ceftriaxon eenmaal daags 1.000 mg gedurende tien dagen. Partnerwaarschuwing is van belang. De Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) kan hierbij behulpzaam zijn. Er bestaat geen meldingsplicht meer. Indien de moeder in de zwangerschap is behandeld, zal men na de geboorte een consult vragen van de kinderarts. Dan volgt een zorgvuldige follow up van de neonaat: lichamelijk onderzoek en serologische screening met IgM-Treponema-pallidum immunoblot en 19S-IgM FTA-absorptietest voor de diagnostiek van congenitale lues. Zo nodig een liquorpunctie ter uitsluiting van neurosyfilis.

9.3.2 SOA 2 - GONORROE

Een gonokokkeninfectie wordt veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, een gramnegatieve diplokok. De belangrijkste zetel ervan is de cervix. De infectie verloopt in meer dan 70% van de gevallen asymptomatisch, soms zijn er klachten van vaginale afscheiding. Opstijgende infectie van de ge-

nitelia interna komt tijdens de zwangerschap niet voor, maar in de kraamperiode kan salpingitis (paragraaf 11.1.1) ontstaan. Het kind kan tijdens de geboorte worden besmet. Van belang is vooral de conjunctivitis: blenorroe (paragraaf 11.2.2). Deze ophthalmia neonatorum kan leiden tot keratitis, met blijvende beschadiging van de cornea en blindheid. Tijdens de zwangerschap moet gonorroe worden behandeld. Bij een redelijke verdenking op gonorroe start men na afname van materiaal voor microbiologisch onderzoek met een behandeling met ceftriaxon en azitromycine. Bij conjunctivitis van de pasgeborene, met eventueel al pusuogjes kort na de geboorte, moet aan gonorroe (of een infectie met *Chlamydia trachomatis*, die zich overigens pas later in het kraambd manifesteert) worden gedacht en wordt materiaal ingezet voor de diagnostiek. Aansluitend kunnen oogzalf of -druppels met antibiotica worden gegeven (tetracycline of erytromycine 0,5%). Wanneer het onderzoek gonokokken of *Chlamydia trachomatis* oplevert, worden moeder en kind behandeld met ceftriaxon i.m. of i.v.

Er wordt geen algemene screening van zwangeren op gonorroe verricht. Partnerwaarschuwing is van belang.

9.3.3 SOA 3 - CHLAMYDIA-INFECTIE

Chlamydia trachomatis, een intracellulair groeiende, gramnegatieve bacterie, veroorzaakt de meest frequent voorkomende seksueel overdraagbare aandoening. Bij de vrouw ontstaat een cervicitis met mucopurulente afscheiding en recidiverend vaginaal bloedverlies. Evenals bij gonorroe kan een opstijgende infectie ontstaan van de genitalia interna, niet in de zwangerschap maar wel in de kraamperiode. De daarbij optredende salpingitis verloopt vaak sluipender dan bij gonorroe, maar de tubae kunnen hierdoor ook afgesloten worden. Ook ontstaat soms een perihepatitis, een ontsteking van het peritoneum in de bovenbuik, die leidt tot kenmerkende verklevingen ter plekke: het fitz-hugh-curtissyndroom. Hieraan moet men denken bij pijn in de leverstreek in het puerperium.

Het kind kan tijdens de baring in contact komen met chlamydia en kan daarna een infectie ontwikkelen die zich vooral uit als conjunctivitis en als pneumonie. Verschijnselen van een infectie kunnen optreden tot maanden na de geboorte.

Het kind kan worden behandeld met tetracycline oogdruppels 0,5%, zesmaal daags gedurende twee tot drie weken, en met erytromycine 50 mg/kg in vier doses per dag gedurende drie weken.

De diagnostiek bij de vrouw vindt plaats door middel van immunologische technieken, toegepast op lokaal (uit de cervix uteri of de urethra) afgenomen materiaal. Een algemene screening van zwangeren wordt pas kosteneffectief bij een prevalentie van asymptomatische *C. trachomatis* in de zwangerschap van meer dan 4%. In de zwangerschap hebben vrouwen met een chlamydia-infectie soms recidiverend gering bloedverlies; gericht onderzoek ter detectie van de infectie is dan zinvol.

De behandeling buiten de zwangerschap bestaat uit toediening van doxycycline of azitromycine. In de zwangerschap is doxycycline gecontra-indiceerd (zie bijlage 12.3); de behandeling bestaat dan uit amoxicilline of erytromycine drie-, respectievelijk viermaal daags 500 mg gedurende een week. Gezien de verminderde effectiviteit van deze middelen moet dan wel een controlekweek worden afgenomen. Aan non-responders kan eenmalig 1 gram azitromycine worden gegeven. Deze behandeling heeft minder bijwerkingen en een hogere therapietrouw. Testen op *C. trachomatis* en behandelen bij een positieve test is zinvol bij bepaalde risicogroepen.

Risicogroepen voor infectie met *Chlamydia trachomatis* in de zwangerschap

- zwangeren met recidiverend gering vaginaal bloedverlies
- zwangeren met andere soa's
- zwangeren met een partner die een chlamydia-infectie heeft.

9.3.4 SOA 4 - HERPES SIMPLEX

Herpes genitalis is een seksueel overdraagbare aandoening die meestal wordt veroorzaakt door herpes simplexvirus (HSV) type 2, soms door HSV type 1 (herpes labialis). De primo-infectie veroorzaakt hevige pijn, blaasjes en ulcera in vulva en vagina. Recidieven treden vaak op met tussenpozen, waarbij dan op één of enkele plaatsen kleine pijnlijke blaasjes ontstaan. Tijdens de passage

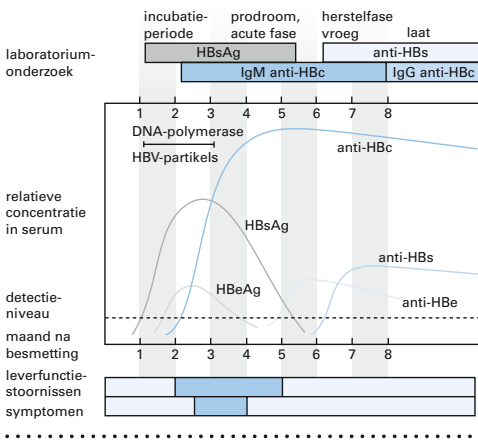
door een met virus geïnfecteerd baringskanaal kan het kind worden besmet. Ook kan besmetting plaatsvinden door contact met een labiale herpeslaesie (meestal HSV type 1) van ouders of verzorgers van het kind. Het kind wordt na besmetting relatief zelden ziek; als het een infectie krijgt (herpes neonatorum) is die echter zeer ernstig. De incidentie is 2 à 3 per 100.000 levendgeboren kinderen. De gegeneraliseerde infectie is het ernstigst: veel organen zijn aangedaan en de mortaliteit is hoog (70%). Vooral herpesencefalitis is gevreesd. Een gelokaliseerde infectie van de huid heeft een betere prognose.

Een primo-infectie met herpes genitalis heeft een groter risico voor het kind dan een recidief, omdat de moeder bij een primo-infectie nog geen antistoffen heeft gevormd tegen het virus. Bij een vermoedelijk primaire anogenitale HSV-infectie in de laatste zes weken van de zwangerschap wordt een sectio caesarea aanbevolen. Zwangeren met een uitgebreide en veel klachten veroorzakende, al of niet primaire herpes genitalis kunnen onafhankelijk van de duur van de zwangerschap worden behandeld met aciclovir. Bij vrouwen die bekend zijn vanwege recidiverende genitale herpesinfecties, of die een partner hebben met dergelijke infecties, zijn viruskweken tijdens de zwangerschap niet zinvol, behalve om de diagnose met zekerheid te stellen bij het optreden van een laesie. Bij recidiverende herpes heeft de moeder weliswaar antistoffen tegen herpesvirus die ook het kind bereiken, maar die antistoffen geven slechts een gedeeltelijke bescherming. Desondanks kan een neonatale infectie ontstaan. Bij recidiverende herpes genitalis kan in principe een vaginale baring worden afgewacht. Afhankelijk van de lokalisatie van het recidief kan worden overwogen vóór de baring op de laesie betadinejodium aan te brengen, of de laesie af te plakken. Als er geen herpeslaesies zijn tijdens de baring, heeft het ook geen zin kweken af te nemen, noch bij de moeder, noch bij het kind. Zijn er wel herpeslaesies bij de moeder, dan worden bij het kind 24 tot 48 uur na de geboorte viruskweken afgenomen uit de orofarynx en van de conjunctivae. Met moderne technieken (typespecifieke monoklonale antistoffen) is een uitslag van de kweek binnen vier dagen mogelijk. Als de kweek positief is op herpes simplexvirus of eerder bij verdenking op herpes neonatorum, kan het kind (profylactisch) worden behandeld met aciclovir. Men let

hierbij vooral op verschijnselen van lethargie, slecht drinken, koorts en huid- of slijmvlieslaesies.

De plaats van de baring is minder belangrijk, mits de voorgaande maatregelen worden getroffen. Het kind moet in de kraamperiode goed worden geobserveerd. Dat kan een reden zijn voor een klinisch kraambed gedurende de eerste paar dagen, tenzij thuis de omstandigheden en de kraamzorg optimaal zijn.

Ouders of verzorgers van een pasgeborene die zelf een herpeslaesie op de lip hebben, moeten zorgvuldige hygiëne in acht nemen: goed handen



Figuur 9.1 Beloop van een infectie met hepatitis B.

Bron: Dumas & De Groot, 1988.

wassen en bij de verzorging van het kind een mondkap gebruiken. Voor borstvoeding en herpeslaesies wordt verwezen naar paragraaf 6.3.4.

9.3.5 SOA 5 - HEPATITIS B

Wanneer een zwangere hepatitis B doormaakt of draagster is van het virus, kan het kind tijdens of na de baring worden besmet. De besmettingskans is erg groot wanneer de moeder in de laatste maanden van de zwangerschap lijdt aan hepatitis B. Een draagster is vooral besmettelijk wanneer in haar bloed naast het hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg) ook het zogenoemde e-antigeen (HBeAg) aanwezig is, omdat dit wijst op virusvermeerdering. Dan is de kans op verticale transmissie ongeveer 85%, terwijl die bij een HBeAg-negatieve zwangere < 5% is (figuur 9.1). Zwange-

ren die HBeAg positief zijn of gestoorde leverfuncties hebben (verhoogde ALAT) worden verwezen naar een maag-darm-lever specialist. Bij een hoge viral load is behandeling in het derde trimester met antiretrovirale middelen (lamivudine, adefovir, entecavir of telbivudine) mogelijk. Hiermee wordt de kans op verticale transmissie verlaagd. Tijdens de zwangerschap wordt het kind vrijwel nooit besmet, wel door contact met moederlijk bloed tijdens de baring. Het besmette kind kan op de leeftijd van circa 3 maanden acute hepatitis krijgen, of kan drager van het virus worden, met later het risico op levercarcinoom of levercirrose. Van de Nederlandse bevolking heeft ongeveer 2% hepatitis B doorgemaakt. Hiervan blijft 10% drager van het virus. De overgrote meerderheid van deze dragers (88%) is van niet-Nederlandse afkomst.

In Nederland wordt landelijk gescreend op de aanwezigheid van HBsAg bij zwangeren. In het begin van de zwangerschap wordt bloed opgestuurd ter bepaling van het HBsAg. Is de uitslag positief (de zwangere is draagster van het virus als het virus langer dan zes maanden in het bloed aantoonbaar is), dan kan het kind worden beschermd door toediening van hepatitis-B-immunoglobuline (HBIG) 150 IE i.m. direct na de geboorte, bij voorkeur binnen twee uur. Dit is een vorm van passieve immunisatie; daarna is het kind voorlopig beschermd en is er geen bezwaar tegen borstvoeding. Naast de passieve immunisatie moet het kind ook actief worden geïmmuniseerd met hepatitis-B-vaccin (HBVaxPro, 5µgram/0,5 ml). Deze actieve immunisatie wordt binnen 48 uur post partum en op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden toegediend. De twee injecties direct post partum worden afzonderlijk in de anterolaterale zijde van de bovenbeentjes toegediend. Het HBIG en het vaccin wordt door de verloskundige of arts verkregen via het RIVM. De verloskundige hulpverlener is verantwoordelijk voor de injecties post partum en de jeugdgezondheidszorg voor de overige. Zes weken na de laatste vaccinatie wordt bij de pasgeborene de HBsAg en anti HBs titer bepaald.

In Nederland wordt screening op HBsAg kosteloos verricht. Dragerschap van het virus komt het meest voor bij risicogroepen. Hiertoe behoren vrouwen afkomstig uit landen waar veel hepatitis voorkomt (de meeste immigrantengroepen in Nederland) en ook aan heroïne verslaafde vrou-

wen die zichzelf intraveneuze injecties toediene (paragraaf 9.12.2). Van alle zwangeren is ongeveer 1% HBsAg-positief. In geval van dragerschap volgt contactonderzoek en zo nodig vaccinatie van huisgenoten en seksuele partners van de zwangere.

Complicaties en sterfte aan leverziekte treden vooral op als naast het HBsAg ook het HBeAg positief is of bij verhoogde transaminasen. Er is dan sprake van een chronische hepatitis-B-virusinfectie. In dat geval is antivirale therapie effectief. Ongeveer de helft van de dragers zal een chronisch actieve hepatitis en levercirrose ontwikkelen. Op latere leeftijd is er ook een verhoogde kans op een hepatocellulair carcinoom. Verloskundigen, huisartsen, chirurgen en gynaecologen moeten allen gevaccineerd zijn tegen hepatitis B om iatrogene infectie bij patiënten te vermijden. Een Anti HBs titer ≥ 10 IE/l biedt waarschijnlijk levenslange bescherming.

9.3.6 SOA 6 – HEPATITIS C

Een hepatitis-C-infectie wordt vooral gezien bij drugsverslaafden, soms na bloedtransfusie of prikaccidenten met besmet bloed. De kans op verticale transmissie van moeder op kind wordt geschat op minder dan 10%. Het risico is vooral gerelateerd aan maternale HCV-viremie en de virale 'load' ten tijde van de bevalling. Ook transmissie via besmette moedermelk is beschreven. Aangezien er nog geen veilige anti-HCV-medicatie bestaat, is preventie onmogelijk. Bij vrouwen met Hepatitis C en zwangerschapswens wordt getracht de kans op verticale transmissie te verminderen door behandeling antivirale therapie voor een eventuele zwangerschap. Hierdoor daalt de viral load.

9.3.7 SOA 7 – HIV-INFECTIE

Het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) is voor de verloskunde vooral van betekenis omdat zwangere draagsters het virus kunnen overdragen op het kind. Dit kan plaatsvinden tijdens de zwangerschap na een zwangerschapsduur van 28 weken, tijdens de baring en via borstvoeding. Zonder speciale maatregelen is de kans op verticale transmissie 15-30%, hetgeen sterk afhankelijk is van de concentratie van het virus (viral load) in het plasma. Van de geïnfecteerde kinderen wordt

30% ziek in het eerste jaar, en ook de overige kinderen krijgen meestal op jeugdige leeftijd aids.

Met de meervoudige antiretrovirale medicatie zijn er tegenwoordig goede mogelijkheden de verticale transmissie tegen te gaan. Er bestaan drie groepen antiretrovirale middelen:

- nucleoside reverse transcriptase (RT-)remmers (zidovudine, lamivudine);
- non-nucleoside RT-remmers (nevirapine);
- proteaseremmers (nelfinavir).

Vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken kan worden gestart met tripeltherapie, waarbij men streeft naar een niet-detecteerbare virale load ten tijde van de bevalling. Is de virale load dan nog groter dan 1.000 of 2.000 kopieën/ml, dan draagt een electieve sectio bij aan de reductie van de transmissie. Tijdens de bevalling moeten handelingen waarbij de foetale huid wordt gelaedeerd, zoals bij schedelelektroden en microbloedonderzoek, of waarbij het kind met extra veel bloed in aanraking komt, zoals na episiotomie, zo veel mogelijk worden vermeden. Borstvoeding wordt, althans in Europa en andere geïndustrialiseerde landen, bij HIV-draagsters ten sterkste ontraden.

Draagsters worden vooral aangetroffen in de volgende risicogroepen:

- drugsgebruiksters die intraveneus spuiten;
- vrouwen afkomstig uit gebieden waar aids endemisch is (vooral Sub-Sahara Afrika);
- vrouwen met wisselende seksuele contacten zonder condoomgebruik;
- vrouwen met een partner die tot een risicogroep behoort (waaronder homo- en biseksuele mannen).

Maar ook onder zwangeren van wie niet bekend is dat zij tot een risicogroep behoren, vindt men soms een virusdraagster; besmetting heeft dan veelal door heteroseksueel geslachtsverkeer plaatsgevonden. De prevalentie bij zwangeren in Amsterdam was in 2001 3,3% bij risicogroepen en 0,4% bij zwangeren uit de groep zonder bekend risico (Jaarverslag 2001, GG&GD Amsterdam).

Omdat thans behandel mogelijkheden tijdens de zwangerschap beschikbaar zijn, is goede voorlichting aan zwangeren over de HIV-test nodig, zodat zij zelf kunnen bepalen of zij gebruik willen maken van de mogelijkheid een onderzoek naar het virus te laten verrichten. Daarom wordt

tegenwoordig aan alle zwangere vrouwen een HIV-test aangeboden. Een positieve test berust op het aantonen van antistoffen. HIV-positieve zwangeren kunnen het best worden behandeld in centra met een afdeling Infectieziekten, waar specifieke expertise aanwezig is voor de behandeling en begeleiding van deze ziekte. PCR van het bloed van de zuigeling minstens drie maanden na de geboorte geeft inzicht of men erin is geslaagd transmissie van moeder naar kind te voorkómen. Naast behandeling van de zwangere met antiretrovirale middelen wordt de pasgeborene gedurende vier weken preventief behandeld.

9.3.8 SOA 8 - HUMAANPAPILLOMAVIRUS-INFECTIE

Het *humaanpapillomavirus* (HPV), dat condylomata acuminata van vulva en vagina veroorzaakt, kan bij perinatale besmetting van de neonat later larynx- of tracheapapillomen bij het kind veroorzaken. De kans daarop is zo gering dat speciale maatregelen bij de baring niet geïndiceerd zijn.

Condylomata acuminata kunnen tijdens de zwangerschap opvallend groot worden en zich sterk uitbreiden, waarschijnlijk door een veranderde afweer. Dit ziet men vooral bij HIV-positieve vrouwen. Bij het ontbreken van klachten is in de zwangerschap een afwachtend beleid verantwoord, omdat de condylomata na de bevalling weer kleiner worden. Bij klachten van jeuk, bloeding en mechanische bezwaren kan behandeling plaatsvinden. Zwangerschap en lactatie vormen echter een contra-indicatie voor chemotherapie. Behandeling door middel van elektrocoagulatie en CO₂-laser, excisie en cryotherapie is wel toegestaan.

9.3.9 SOA 9 - TRICHOMONIASIS

Een vaginale trichomoniasis is een protozoaire infectie en naast de *Chlamydia*-infectie een van de meest voorkomende soa's in de wereld. De vrouw klaagt over groenige, schuimende fluor vaginalis, irritatie van de vulva, jeuk, dysurie en dyspareunie. Het is onduidelijk of er een relatie bestaat met een negatieve zwangerschapsuitkomst, hoewel een verband wordt vermoed met voortijdig gebroken vliezen. De diagnose wordt gesteld met behulp van een direct NaCl 0,9%-preparaat, waarin men de flagellaten ziet rondzwemmen. De

behandeling bestaat uit metronidazol 2 gram in één dosis. Behandeling wordt ontraden in het eerste trimester van de zwangerschap en tijdens lactatie. Tijdens lactatie moet men dan eventueel de borstvoeding kortdurend (12-24 uur) staken.

9.3.10 SOA 10 - CYTOMEGALIE

Deze virusziekte veroorzaakt bij volwassenen vaak nauwelijks symptomen. De ziekte komt over de gehele wereld frequent voor: 50 tot 60% van de bevolking komt ermee in aanraking, maar bij zwangeren uit mediterrane en Caribische landen is 80 tot 100% besmet. Besmetting vindt voornamelijk plaats als soa, via speeksel of anogenitaal contact. Bloedtransfusie met CMV-positief bloed en omgang met kleine kinderen op een crèche dragen ook bij aan de verspreiding. De infectie kan door de zwangere op de foetus worden overgedragen. In Nederland is 0,09% van de pasgeborenen congenitaal geïnfecteerd met CMV, de incidentie in grote steden is hierbij niet opgenomen. De symptomen van een primo-infectie zijn weinig specifiek. Bij een primo-infectie van de moeder wordt in zo'n 50% van de gevallen de vrucht geïnfecteerd. Van de geïnfecteerde foetus heeft 5-10% bij de geboorte symptomen. In de loop van de eerste levensjaren kan bij nog eens 10-15% van de kinderen andere symptomen optreden: motorische of mentale retardatie en doofheid. Ook bij dragerschap en re-infectie kan de vrucht worden geïnfecteerd, maar dan hoogstens in 0,5% van de gevallen. Afwijkingen bij het kind kunnen zijn:

- hepatosplenomegalie;
- trombocytopenie;
- afwijkingen van het centrale zenuwstelsel;
- mentale retardatie;
- chorioretinitis;
- doofheid.

Het virus kan worden gekweekt uit urine en uit de keel en door middel van kweek of PCR in vruchtwater aangetoond worden. De combinatie van symptomen zoals hier genoemd is zeldzaam, slechts ongeveer 10 tot 20% van de kinderen die tijdens de zwangerschap geïnfecteerd zijn, vertoont ooit enig symptoom; het meest frequent komt vermindering van het gehoor door binnenoorbeschadiging voor. Behandeling of preventie is niet mogelijk. De enige preventieve maatregel

is handenhygiëne bij vrouwen die veel met feces en urine in aanraking komen. Screening van zwangeren vindt dan ook niet plaats. Na een acute infectie kan de IgM langdurig positief blijven, soms wel langer dan een jaar.

9.3.1.1 BACTERIËLE VAGINOSE

Bacteriële vaginose wordt veroorzaakt door de anaërobe bacterie *Gardnerella vaginalis* ook wel *Haemophilus vaginalis* genoemd. De bacteriën veroorzaken een verstoring van de normale vaginale flora met de *Lactobacillus*. De aandoening verloopt vaak als een asymptomatische vaginale infectie, die gepaard kan gaan met een grijze fluor met een visgeur. Er zijn aanwijzingen dat behandeling van bacteriële vaginose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte, de kans hierop reduceert. De diagnose stelt men op een direct preparaat, in combinatie met een KOH-preparaat. De behandeling bestaat uit clindamycine tweemaal daags 600 mg gedurende zeven dagen.

Infectieziekten en een mogelijk verhoogde kans op vroeggeboorte en PPROM (voortijdig breken van de vliezen)

- asymptomatische bacteriurie
- infectie met *Neisseria gonorrhoeae*
- chlamydia-infectie
- infectie met *Trichomonas vaginalis*
- bacteriële vaginose
- listeriosis.

9.3.1.2 LISTERIOSIS

De verwekker is *Listeria monocytogenes*, een gram-positieve bacterie. Besmetting van de mens vindt meestal plaats door consumptie van besmette voedingsmiddelen: rauwe groenten, rauwe melk of producten daarvan zoals zachte kazen (brie, camembert), kant-en-klarsalades, gerookte of gemarineerde vis. Van ongeveer 1-5% van de mensen is de darm gekoloniseerd met deze bacterie. Infecties komen sporadisch voor. Door onduidelijke oorzaak kan een bacteriëmie ontstaan die door de zwangere als een griepachtige aandoening met koorts wordt ervaren. De infectie van de vrucht vindt transplacentair plaats. Door de ei-

holteontsteking komt de baring op gang, vaak preterm. Het vruchtwater is vaak groen gekleurd en kan verward worden met meconium. De ziekte kan intra-uteriene vruchtdood veroorzaken, maar meestal wordt het kind levend geboren; het is dan ernstig ziek. Op de huid ontstaan roseolae. Bij de late vorm van neonatale listeriose treden de 2-5 weken na de bevalling symptomen van meningitis op. Behandeling vindt plaats met amoxicilline of ampicilline. De ziekte is zeldzaam; in Nederland komen waarschijnlijk minder dan tien gevallen per jaar in de zwangerschap voor. Omdat de bacterie zo wijdverbreid is, is het moeilijk preventie te bereiken via voedingsadviezen. Niettemin wordt geadviseerd bovengenoemde voedingsmiddelen te mijden (paragraaf 4.5.2).

9.3.1.3 STREPTOKOKKEN GROEP B

De groep-B-streptokok (GBS), ook wel *Streptococcus agalactiae* genoemd, is een bacteriële commensaal die bij de mens voorkomt in keel, rectum en vagina. In ons land ligt het percentage draagsters tussen 15 en 20. Dragerschap kan voorbij gaan en wisselend of blijvend zijn. De streptokok kan ernstige infecties bij de neonaat veroorzaken: sepsis en meningitis (paragrafen 10.14 en 11.2.2). Van de kinderen geboren uit deze draagsters zal gemiddeld 50% via verticale transmissie gekoloniseerd raken. Van de gekoloniseerde kinderen krijgt 1-2% een ernstige infectie.

Bij de risicogroepen (zie kader in paragraaf 10.14) is een kweek uit de introitus vaginae en daarna uit het rectum soms zinvol, vooral wanneer sprake is van een dreigende vroeggeboorte. In een volgende zwangerschap is een urinekweek geïndiceerd tussen 20 en 24 weken om geïnformeerd te zijn over de eventuele kolonisatiegraad.

De GBS is goed gevoelig voor penicilline, maar toch lukt het meestal niet draagsters met een penicillinekuur vrij van streptokokken te krijgen. Een urineweginfectie door GBS tijdens de zwangerschap, GBS-draagsterschap bij PPROM (preterm premature rupture of the membranes), alsmede bij klinische tekenen van chorioamnionitis moeten wel worden behandeld met antibiotica.

Voorts is gebleken dat intraveneuze behandeling met penicilline durante partu bij draagsters neonatale mortaliteit en morbiditeit kan voorkomen. Dit wordt geadviseerd bij draagsters uit de risicogroepen. Hiertoe wordt intraveneus, te be-

ginnen ten minste vier uur vóór de geboorte, 2 miljoen IE penicilline G of 2 gram amoxicilline toegediend; na 4 uur wordt weer 1 miljoen IE of 1 gram toegediend, tot aan de geboorte. Bij allergie kan clindamycine of erytromycine worden gegeven. Na de partus moet het kind klinisch worden geobserveerd gedurende 24 tot 48 uur na het afnemen van een kweek van oor en nasofarynx. Besmette pasgeborenen kunnen vroege symptomen van een GBS infectie hebben (early onset infectie) of latere (late onset infectie). Bij de vroege symptomen staan respiratoire problemen, vaak binnen 24 uur post partum, op de voorgrond. Bij de late onset infectie zijn symptomen van meningitis kenmerkend.

9.3.14 CANDIDIASIS

Candida albicans is een schimmel die als commensaal in de vagina voorkomt. Onder voor het micro-organisme gunstige omstandigheden kan hij een vaginitis en/of vulvitis veroorzaken. In de zwangerschap is dat het geval doordat onder invloed van de hoge oestrogenspiegels in het bloed in de cellen van het vagina-epitheel meer glycoëen aanwezig is. Voorts treedt in de zwangerschap vaak glucosurie op (paragraaf 3.8.7). Ook diabetes mellitus predisponeert voor het optreden van *Candida*-vulvitis, en verder het gebruik van antibiotica die andere micro-organismen onderdrukken.

De vrouw klaagt over afscheiding en jeuk. De vulva is rood, in speculo ziet men een rode vaginawand met klonterige, brokkelige, witte fluor. In een 10% KOH-preparaat van de fluor zijn schimmeldraden te zien met kleine knopjes, de sporen.

Candida-vaginitis komt vooral aan het einde van de zwangerschap zeer frequent voor. Bij klachten kan behandeling plaatsvinden met lokaal toegediende antimycotica, clotrimazol vaginaaltabletten of vaginale crème 200 mg gedurende drie dagen, of miconazol 400 mg gedurende drie dagen. Recidieven komen frequent voor. Aanbevolen wordt ondergoed en handdoeken op een temperatuur van 90 °C te wassen.

Voor *Candida*-infectie bij borstvoeding (spruw) zie paragraaf 6.3.3.

9.3.15 TOXOPLASMOSE

Toxoplasma gondii is een protozoön. Veel zoogdieren zijn geïnfecteerd. Besmetting vindt plaats door het eten van rauw vlees en door contact met feces van katten, waarin oöcyten kunnen worden uitgescheiden. In katten plant *Toxoplasma* zich geslachtelijk voort. Infecties veroorzaken bij de mens geen ernstige ziekte: lymfeklierzwellings met koorts; soms verloopt de infectie subklinisch. Ongeveer 50% van de Nederlandse bevolking in de leeftijdsgroep van zwangeren heeft antistoffen tegen *Toxoplasma*. Het risico op een primo-infectie in de zwangerschap wordt geschat op 0,5%. Dit kan tot infectie van de vrucht leiden (in 40% van de gevallen). De diagnose kan bij de zwangere worden gesteld door serologisch onderzoek. Interpretatie hiervan in de zwangerschap geeft soms problemen, omdat 50% van de zwangeren al antistoffen heeft en omdat IgM-antistoffen (die bij een positieve IgG ook bepaald moeten worden) nog een jaar na de infectie aangetoond kunnen worden. Voor een juiste interpretatie is het noodzakelijk een tweede serummonster te onderzoeken. Een combinatie van zeer hoge of gestegen IgG's, recente ziekte en hoge IgM-antistoftiter is bewijzend voor een (recente) infectie. Of de vrucht is aangedaan, kan men aantonen door PCR uit het vruchtwater, verkregen door amniocentese, en door serologisch onderzoek van foetaal bloed (IgM-antistoffen), verkregen door chordocentese.

Bij een ernstige infectie van de vrucht, vooral vroeg in de zwangerschap, kunnen hydrocefalie, chorioretinitis en intra-craniale verkalkingen ontstaan. Vaak verlopen infecties van de vrucht minder ernstig, zelfs subklinisch. Kleine littekentjes op de retina zijn in de neonatale periode soms al zichtbaar, de chorioretinitis kan zich op latere leeftijd uitbreiden, waardoor op de leeftijd van 5 tot 20 jaar alsnog ernstige visusstoornissen kunnen ontstaan.

In de zwangerschap kan een primo-infectie met toxoplasmose worden behandeld met spiramycine en sulfadiazine. Zeer waarschijnlijk wordt daarmee de kans op congenitale toxoplasmose bij het kind verminderd. Ook wordt op deze indicatie wel geopteerd voor abortus provocatus. Behandeling van de neonatus heeft geen effect meer. Heeft de vrouw eenmaal een infectie doorgemaakt, dan is er geen gevaar voor volgende zwangerschappen.

Als preventieve maatregelen komen in aanmerking het vermijden van het eten van rauw vlees door zwangeren en vrouwen die zwanger willen worden, en het vermijden van contact met jonge katten en kattenfeces (paragraaf 4.5.2). Een serologische screening van alle zwangeren wordt niet verricht.

9.3.16 RUBELLA

Rubella is een virusziekte die vooral voorkomt bij kinderen. Bij een primo-infectie van een zwangere wordt vaak de foetus geïnfecteerd. Bij de volwassene verloopt de infectie zeer mild: exantheem en lymfeklierzwellings; vaak is het verloop subklinisch. Bij infectie van het embryo in de eerste maanden van de zwangerschap kunnen ernstige congenitale afwijkingen ontstaan: afwijkingen van oog, binnenoer, hart en centraal zenuwstelsel. Soms leidt de infectie tot een spontane abortus. De afwijkingen zijn bij infectie tijdens de eerste 10 weken van de zwangerschap zeer frequent: tot 90%. Bij infectie daarna is de frequentie wat lager, na een zwangerschapsduur van 12 tot ongeveer 17 weken veroorzaakt rubella vrijwel alleen gehoorafwijkingen. Na ongeveer 17 weken worden geen congenitale afwijkingen meer veroorzaakt, wel bestaat de mogelijkheid dat de foetus chronisch drager wordt van het virus en ook na de geboorte het virus blijft uitscheiden.

De incubatietijd is 12 tot 21 dagen. Rubella is vanaf vijf dagen voor tot enige dagen na het optreden van exantheem besmettelijk. Indien een zwangere contact heeft gehad met een kind dat rubella blijkt te hebben, is serologisch onderzoek geïndiceerd (tabel 9.2). Er zijn verschillende me-

thoden om rubella-antistoffen aan te tonen. Met de hemagglutinatieremmingsreactie (HAR) worden zowel IgM- als IgG-antistoffen aangetoond; met andere methoden kan specifiek naar IgG- of IgM-antistoffen worden gezocht.

Als een rubella-infectie serologisch is aangetoond, kan bij een zwangerschapsduur van minder dan 22 weken worden overwogen de zwangerschap af te breken vanwege de kans op congenitale afwijkingen bij de vrucht.

Vaccinatie wordt in Nederland sinds 1974 uitgevoerd bij alle 11-jarige meisjes; in 1987 is rubella in het vaccinatieprogramma voor kinderen van 14 maanden opgenomen. Het effect van vaccinatie wordt echter niet gecontroleerd door bepaling van antistoffen (bij 5% zal geen seroconversie optreden). Ook bij gevaccineerde zwangeren is daarom bij een rubellacontact nader onderzoek geboden. Voor vrouwen die niet gevaccineerd zijn en zwanger willen worden, is een vaccinatie zeker te overwegen. Omdat de vaccinatie plaatsvindt met verzwakt virus is het wenselijk dat tot drie maanden na de vaccinatie anticonceptie wordt toegepast en dat vaccinatie niet tijdens een zwangerschap wordt uitgevoerd. Anderzijds is in de praktijk nooit gebleken dat vaccinatie tijdens de zwangerschap congenitale afwijkingen van de vrucht tot gevolg had.

9.3.17 INFECTIE MET HUMAAN PARVOVIRUS B19

Humaan parvovirus B19 is de verwekker van de kinderziekte erythema infectiosum ('vijfde ziekte'), een rubella-achtige exanthemateuze aandoening, met vliedervormig exantheem op de

Tabel 9.2 Interpretatie van serologie bij een rubellacontact

<i>bloedafname</i>	<i>antistofbepaling</i>	
vóór de 10e dag na het contact ¹	- IgG positief: immuun (90% van de populatie) - IgG negatief: niet immuun, herhaling na 3 weken	
na de 10e dag maar vóór de 21e dag na het contact	- IgG positief - IgG negatief: herhaling na 1-2 weken	- zonder IgM: géén infectie - met IgM: recente infectie
na de 21e dag maar vóór de 6e week na het contact	- IgG positief - IgG negatief: géén infectie	- zonder IgM: géén infectie - met IgM: recente infectie

¹ Betreft het een contact in het gezin, dan wordt de dag waarop het exantheem uitbrak beschouwd als dag 5. Besmettelijkheid treedt al vijf dagen vóór het uitbreken van het exantheem op.

Bron: Dumas & De Groot, 1988.

wangen (appelwangen) en lichte temperatuurverhoging, die na enkele weken zonder problemen geneest. De ziekte komt vaak voor bij kinderen op de kindercrèche.

Het virus replicateert in de voorlopers van de erythrocyten: de reticulocyten. Bij infectie van een zwangere (licht koortsende ziekte met soms langdurig gewrichtspijn) kan in het begin van de zwangerschap vruchtdood ontstaan; in het tweede trimester, wanneer het bloedvolume van de foetus sterk toeneemt, kan hydrops foetalis optreden ten gevolge van anemie. Dit kan eventueel ook leiden tot vruchtdood. Bij een mild verloop kan spontaan herstel optreden. Een infectie na de twintigste week veroorzaakt geen intra-uteriene infectie meer. Het is wel mogelijk dat een infectie in het eerste trimester pas later symptomen geeft.

De diagnostiek wordt gesteld door het aantonen van parvovirus B19 IgM- en IgG-antistoffen. IgM-antistoffen blijven 2 tot 6 maanden aantoonbaar in het bloed. Bij hydrops foetalis op basis van een infectie met het parvovirus kan een intra-uteriene bloedtransfusie via chordocentese levensreddend zijn (paragraaf 9.2.1). Gevaar dreigt wanneer deze ziekte zich voordoet bij kinderen op de kindercrèche, waardoor bij zwangeren die de infectie niet eerder doormaakten, de foetus geïnfecteerd kan worden.

9.3.18 VARICELLA

Deze virusziekte, veroorzaakt door het varicella-zostervirus (waterpokken), kan in de eerste maanden van de zwangerschap het congenitaal varicellasyndroom bij de vrucht veroorzaken: hypoplasie van extremiteiten, afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, van de ogen en van de huid. Deze afwijkingen lijken echter zeer zelden voor te komen. Wanneer de infectie optreedt in het eerste trimester ontstaat bij 0,4% van de neonaten het congenitaal varicellasyndroom. Bij een infectie tussen de dertien en twintig weken is dat 2%. Na de twintigste week is dit syndroom niet meer beschreven. Herpes zoster, een recidieaandoening veroorzaakt door hetzelfde virus, schaadt de zwangerschap niet. Varicella bij de moeder binnen vijf tot zeven dagen vóór de partus tot twee tot vijf dagen na de geboorte kan oorzaak zijn van varicella bij de neonatus. De moeder beschikt dan nog niet over voldoende

antistoffen om het kind passief te beschermen. Het kind moet dan passief worden geïmmuniseerd met varicella-zoster-hyperimmunserum (250 mg i.m.) en eventueel met aciclovir. Besmetting via derden (broertjes en zusjes) rond de bevalling verloopt minder ernstig. De pasgeborene doorloopt de infectie en bouwt zelf antistoffen op. Wanneer de zwangere contact heeft gehad met een varicella patient is het beleid als volgt:

- Als de zwangere de ziekte heeft doorgemaakt in het verleden is verdere actie niet nodig, de anamnese is zeer betrouwbaar gebleken.
- Bij een risicocontact minder dan 4 dagen geleden moet zo spoedig mogelijk de serostatus worden bepaald. Varicella-zoster-immuunglobulinen worden in geval van seronegativiteit toegediend.
- Toedienen van de immunoglobulinen 4 dagen na het risicocontact heeft geen zin meer.

Een varicella zoster infectie bij de zwangere kan leiden tot ernstige complicaties zoals varicella-pneumonie.

9.3.19 ANDERE VIRUSZIEKTEN

Van *parotitis epidemica* en *influenza* is beschreven dat ze soms oorzaak zouden kunnen zijn van spontane abortus; overigens zijn geen nadelige gevolgen voor de vrucht bekend. Er is geen reden zwangeren tegen influenza te vaccineren, tenzij zij een chronische ziekte als diabetes of hartziekten hebben. Vaccinatie tegen influenza is niet gecontra-indiceerd in de zwangerschap.

9.4 Diabetes mellitus

De classificatie van diabetes mellitus (hier verder diabetes genoemd) is in hoofdlijnen als volgt:

- type 1: insulineafhankelijke diabetes;
- type 2: niet-insulineafhankelijke diabetes;
- zwangerschapsdiabetes: de gestoorde koolhydraatstofwisseling is uitsluitend aanwezig tijdens de zwangerschap.

9.4.1 INVLOED VAN DE ZWANGERSCHAP OP DIABETES

Zwangerschap is diabetogeen, vooral door de insulineantagonistische werking van het placen-

taire hormoon HPL (human placental lactogen; paragraaf 3.6.2). De gevoeligheid voor insuline op cellulair niveau neemt af; de productie van insuline door de bètacellen van het pancreas moet dus toenemen (paragraaf 3.8.4). Indien dat niet mogelijk is, verergert een reeds bestaande diabetes of zou zwangerschapsdiabetes kunnen ontstaan.

9.4.2 INVLOED VAN DIABETES OP DE ZWANGERSCHAP

Bij de diabetische zwangere kan een aantal complicaties optreden.

- *Macrosomie van de foetus*. Door de verhoogde toevoer van glucose via de placenta kan het kind abnormaal groot worden (figuur 9.2). Het produceert zelf meer insuline teneinde de glucose om te zetten, onder meer in glycogeen en vet. Ook de eiwitsynthese wordt door insuline bevorderd. Insuline passeert de placenta niet. Er treedt hypertrofie op van de bètacellen in het pancreas van de foetus.
- *Polyhydramnion* (paragraaf 8.7.1) is het gevolg van versterkte urineproductie van het kind door het verhoogde glucoseaanbod.
- *Vroeggeboorte* (paragraaf 8.1.2), onder meer ten gevolge van het polyhydramnion.
- *Hypertensie* (paragrafen 8.3.1 en 8.3.3) en pre-eclampsie komen vaker voor door eventueel al bestaande vaatafwijkingen; soms leidt dit zelfs tot foetale groeivertraging.
- *Intra-uteriene vruchtdood* (paragraaf 8.5) kan vooral aan het einde van de zwangerschap optreden. Dit kan worden verklaard door foetale nood, vooral bij een minder goede instelling van de diabetes, bij macrosome kinderen en door hypertensie en pre-eclampsie.
- *Hypoglykemie* van de neonatus in de eerste uren of levensdagen. Na de geboorte houdt plotseeling de extra toevoer van glucose op, maar de insulineproductie van het kind is nog groot. Hypoglykemie kan tot convulsies en hersenbeschadiging leiden (paragraaf 11.2.1).
- *Congenitale afwijkingen bij het kind*. Het meest worden gezien skeletafwijkingen (bijvoorbeeld het caudale regressiesyndroom, agenesis van het sacrum en een deel van de lumbale wervelkolom), hartafwijkingen (paragrafen 8.6.3 en 11.2.6) en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (neuralebuisdefecten; paragraaf 8.6.3). Er zijn sterke aanwijzingen dat de afwijkingen

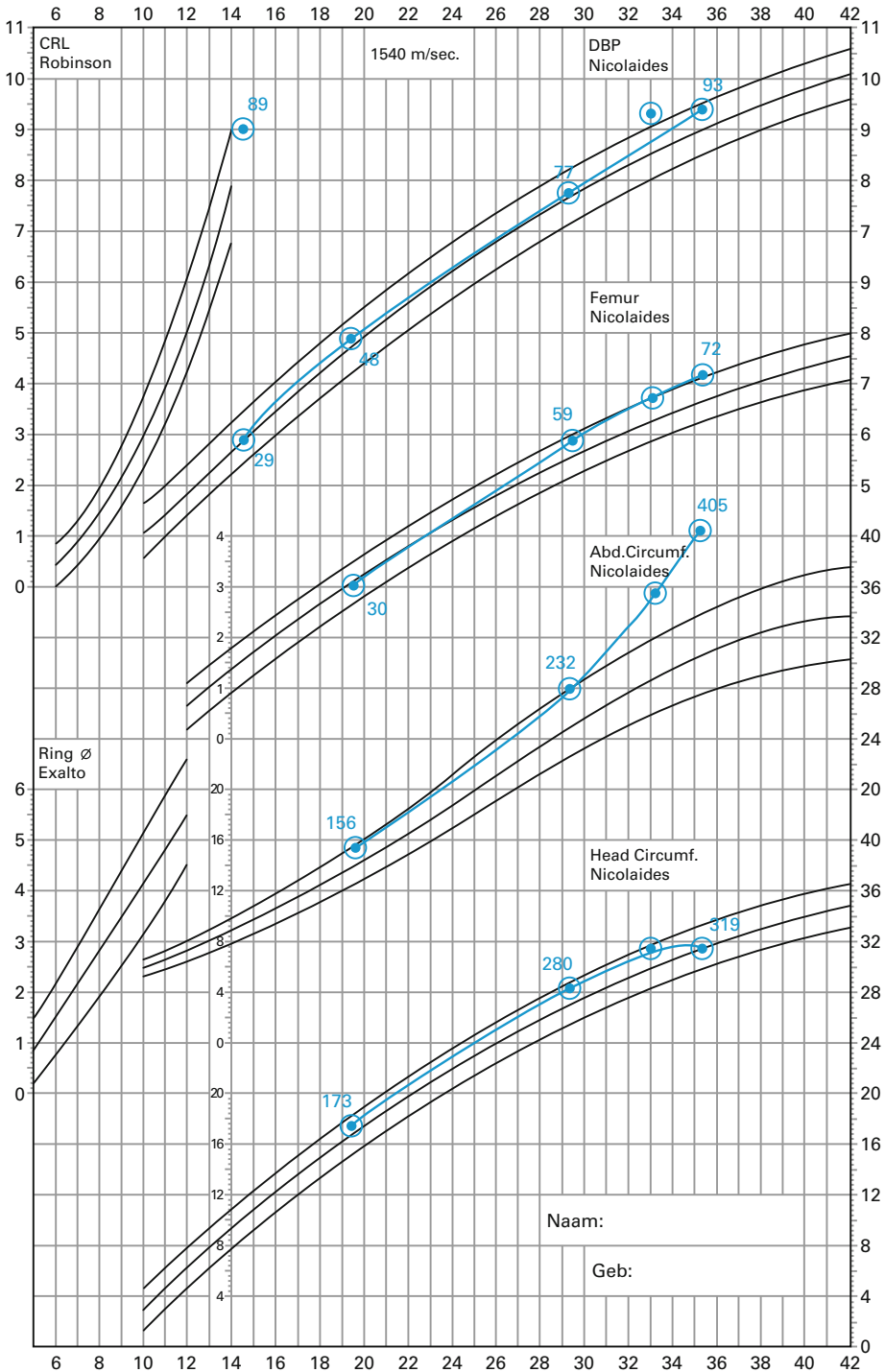
verband houden met hyperglykemie ten tijde van of kort na de conceptie. Een goed gereguleerde diabetes rond het moment van de conceptie ($HbA_{1c} < 7\%$) reduceert dit risico tot een normale kans op afwijkingen bij het kind. Onderzoek in Nederland liet zien dat de kans op ernstige structurele afwijkingen bij een $HbA_{1c} < 7\%$ 2,7% was versus 10% bij een $HbA_{1c} > 7\%$. Dit is dan ook de belangrijkste reden voor een preconceptioneel consult (paragraaf 2.4.1), met als voornaamste doel een extra scherpe instelling van de diabetes, alsmede het voorschrijven van 0,5 mg foliumzuur ter voorkoming van neuralebuisdefecten. Tevens is het verstandig preconceptioneel de eiwuitscheiding en creatinineklaring te bepalen en te evalueren of er retinopathie bestaat.

9.4.3 ZWANGERSCHAPSDIABETES

Het begrip zwangerschapsdiabetes staat al jaren wereldwijd ter discussie. Screening van zwangere op licht verhoogde bloedsuikerwaarden wordt aanbevolen omdat de perinatale sterfte en de neonatale morbiditeit daarbij verhoogd zouden zijn. De gegevens over verhoogde perinatale sterfte dateren uit de jaren zeventig van de vorige eeuw. Er is geen recent onderzoek waaruit een verhoogde perinatale sterfte blijkt. Ook de neonatale morbiditeit is minder groot dan wel eens is verondersteld. Neonatale hypoglykemie is bij zwangerschapsdiabetes zeldzaam; wel is het geboortegewicht wat verhoogd, maar slechts 5% van de kinderen met een geboortegewicht > 4.500 g wordt geboren uit moeders met een gestoorde glucosestofwisseling. Ook adipositas kan leiden tot een gestoorde glucosestofwisseling; het is niet gemakkelijk uit te maken welke van de twee factoren de belangrijkste is. Behandeling van een zwangere met zwangerschapsdiabetes heeft overigens slechts geringe invloed op het geboortegewicht. Toch zijn vanwege de verhoogde kans op macrosomie mechanische problemen bij de baring te verwachten.

Steeds vaker wordt tegenwoordig geadviseerd om in het eerste trimester een random of nuchtere glucose te bepalen ter uitsluiting van hyperglykemie. Bij een waarde $< 6,1$ mmol/l is geen verdere actie nodig. Bij waarden hoger dan 10,0 mmol/l is er waarschijnlijk sprake van een tot dan toe niet herkende diabetes type 1. De orale gluco-

Echoscopische groeicurven (WK/CM; P5 - P50 - P95)



Figuur 9.2 Diabetes en macrosomie: de foetale buikomtrek > 95e percentiel, terwijl de andere echografische groeiparameters zich binnen de normale percentielen bevinden.

setolerantietest (OGTT) geldt als standaard voor de diagnose.

In kritische overzichtartikelen die als maatstaf evidence-based medicine hanteren, zet men vraagtekens bij screening van alle zwangeren in het tweede trimester. Een bijeffect van screening zou kunnen zijn dat daardoor een vrij grote groep zwangeren wegens ‘verhoogd risico’ naar de tweede lijn wordt verwezen en wordt blootgesteld aan een cascade van medische interventies, zoals intensieve bewaking, inleiding van de baring en kunstverlossingen, zonder dat daarvoor een goede reden is.

Het belang van screening zou wellicht alleen kunnen zijn dat enkele gevallen met zeer hoge bloedglucosewaarden aan het licht komen, die met insuline moeten worden behandeld. Om die gevallen op het spoor te komen, is het wellicht het beste de diagnostiek van gestoorde glucosetofwisseling te beperken tot zwangeren met in de voorgeschiedenis of familie bepaalde risicofactoren, zoals eerstegraadsfamilielid met diabetes, intra-uteriene vruchtdood e causa ignota in de anamnese, zwangerschapsdiabetes in de anamnese, BMI > 30, een eerder kind met een geboortegewicht > 4.500 gram en etnische groepen waarin veel diabetes voorkomt zoals bij Hindoestanen. Het eerste bloedonderzoek zou vanaf 24-28 weken kunnen plaatsvinden, behalve bij diegenen met zwangerschapsdiabetes in de anamnese, bij wie de test veel eerder wordt verricht. Voorts zouden bloedglucosewaarden kunnen worden onderzocht bij vrouwen die tijdens de zwangerschap symptomen vertonen die kunnen doen denken aan diabetes, zoals zeer veel vruchtwater. Er gaan stemmen op om bij de risicogroepen (zie ook paragraaf 4.4.4) op basis van een 50 gram glucose-challengetest, waarbij de waarde na 1 uur wordt bepaald, te beslissen of een glucosetolerantietest is aangewezen. Op die manier is het aantal OGTT's in te perken. Deze adviezen zijn incompleet en voorlopig; het is gewenst dat goed prospectief onderzoek naar screening op bloedglucosewaarden in de zwangerschap meer duidelijkheid brengt.

9.4.4 BEHANDELING VAN DIABETES

De meeste obstetrische complicaties kunnen worden vermeden door scherp instellen van de diabetes. In de eerste plaats is het dieet van be-

lang, met onder meer een vastgestelde hoeveelheid koolhydraten verdeeld over frequente kleine maaltijden.

Orale antidiabetica worden veelal vervangen door insuline, bij voorkeur vóór de zwangerschap. De diabetes kan hiermee beter worden ingesteld. Recent onderzoek laat echter zien dat het gebruik van orale antidiabetica goed mogelijk is en dat er geen toename is van teratogene afwijkingen. *Insuline* is nodig voor alle patiënten met diabetes type 1 en voor een aantal patiënten met diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes. Omdat de insulinebehoefte tijdens de zwangerschap steeds verandert en meestal stijgt, moeten frequent bloedglucosewaarden worden bepaald. Van belang zijn vooral de nuchtere waarde (die mag niet te hoog, maar ook niet te laag zijn, bijvoorbeeld 3,3-5,5 mmol/l) en de waarden één uur na de maaltijden (nagestreefd wordt < 7,8 mmol/l). Patiënten kunnen thuis zelf de bloedglucosewaarden bepalen.

Voor de dosering van insuline kan gebruik worden gemaakt van een combinatie van kort- en langwerkende insuline, meermalen daags per injectie toe te dienen. Ook kan continue subcutane insuline-infusie (CSII) met een pompje worden toegepast. Met de laatstgenoemde methode is een scherpere instelling van de diabetes mogelijk. De scherpe instelling van de diabetes die voor de zwangerschap noodzakelijk is, brengt het risico met zich mee van hypoglykemie; daarop moet de vrouw zelf attent zijn, maar ook haar huisgenoten. Na de partus wordt de insulinebehoefte onmiddellijk veel lager, ongeveer gelijk aan die vóór de zwangerschap. Wanneer een vrouw die aan diabetes lijdt zwanger wil worden, moet haar diabetes al vóór de conceptie veel scherper worden ingesteld, gezien het verband dat wordt gelegd tussen hyperglykemie rond de conceptie en het ontstaan van congenitale afwijkingen. Het HbA_{1c}-gehalte geeft een indruk van de diabetesregulering gedurende de laatste maand en moet preconceptioneel < 7% zijn.

Vrouwen met diabetes type 1 hebben een tweetot driemaal zo hoge prevalentie van auto-immuunschildklierandoeningen. Bepaling van TSH en FT₄ zijn dan aangewezen om de schildklierfunctie zo nodig bij te sturen.

Obstetrische diagnostiek

De termijn van de zwangerschap moet nauwkeurig worden bepaald, onder meer door echoscopische meting van de foetus in het begin van de zwangerschap (paragraaf 4.4.1).

In het begin van de zwangerschap onderzoekt men de urine op de aanwezigheid van microalbuminurie. De foetale groei moet nauwkeurig met driewekelijkse echoscopie worden gecontroleerd. Uiteraard moet worden gelet op het optreden van complicaties die met diabetes samenhangen, zoals hypertensie. Geavanceerd echoscopisch onderzoek voor de detectie van congenitale afwijkingen is geïndiceerd rond de 20e week (paragraaf 4.4.2).

In de laatste weken van de zwangerschap is bij met insuline ingestelde diabetes zorgvuldige observatie gewenst, vooral voor de evaluatie van de foetale conditie. Dit kan met echoscopie (paragraaf 8.4.2), en vooral met cardiocografie (paragraaf 8.4.2). Op geleide van deze gegevens, op die uit de anamnese en van het verdere beloop van de zwangerschap (bijvoorbeeld de aanwezigheid van hypertensie) wordt bepaald of een spontane barings kan worden afgewacht, of de barings zal worden ingeleid, of dat een sectio caesarea nodig is. Men laat de zwangere diabetica in geen geval over de uitgerekende datum komen; de barings wordt voordien ingeleid.

Tijdens de barings is zorgvuldige bewaking van de foetus noodzakelijk om bij verslechtering van de conditie snel te kunnen ingrijpen. Indien er macrosomie bestaat, zijn mechanische baringsproblemen mogelijk, die relatief vaak leiden tot vaginale kunstverlossingen, sectio caesarea en ook schouderdystocie (paragraaf 10.9). Gedurende de eerste dagen na de geboorte moet het bloedglucosegehalte van het kind worden gecontroleerd in verband met het gevaar van hypoglykemie (paragraaf 11.2.1). Hiervoor moet het kind worden opgenomen op de afdeling Neonatologie (medium care).

9.5 Ziekten van nieren en urinewegen

9.5.1 URINEWEGINFECTIES

Urineweginfecties komen tijdens de zwangerschap vaker voor dan buiten de zwangerschap. Bij

5% van alle zwangeren is asymptomatische bacteriurie ($> 10^5$) aanwezig. Vaak betreft dit vrouwen met urineweginfecties in de anamnese. Van deze vrouwen ontwikkelt ongeveer 25-50% een symptomatische urineweginfectie later in de zwangerschap: cystitis, pyelitis of pyelonefritis. Pyelitis gravidarum met hoge koorts kan leiden tot vroeggeboorte. In Nederland wordt slechts 0,3% van de zwangeren per jaar opgenomen vanwege een urineweginfectie.

Diagnostiek

Het opsporen van asymptomatische bacteriurie behoort in Nederland niet tot de routine prenatale zorg in de eerste lijn. Sommigen bevelen dit wel aan, omdat door behandeling met antibiotica dan minder vaak een pyelonefritis optreedt. Voor de diagnostiek van symptomatische urineweginfecties wordt als eerste stap een dipstick op nitriet gedaan. Bij een positieve nitrietest wordt de diagnose urineweginfectie bevestigd door een dipslide of een urinesediment. Bij een negatieve nitrietest bij toch sterke klinische verdenking op een urineweginfectie kan men een urinesediment beoordelen. Een bacteriële urineweginfectie wordt vastgesteld indien in het urinesediment 5 of meer leukocyten of 20 of meer bacteriën per gezichtsveld (vergroting 400) worden gezien. Daarna wordt een bacteriekweek van 'gewassen urine' ingezet: urine opgevangen na wassen van de vulva, bij voorkeur een midstreamportie. Men vermijdt daarmee verontreiniging met fluor. Cystitis veroorzaakt mictieklachten (pijn en branderig gevoel bij de mictie), hoger gelegen infecties veroorzaken vaak koorts en pijn in de nierloge, met misselijkheid en braken. In het urinesediment worden leukocyten gezien en vaak ook leukocytenhoopjes, verder zijn bacteriën aanwezig. Leukocytencilinders wijzen op pyelonefritis. Een kweek geeft uitsluitsel over het oorzakelijke micro-organisme en het resistentiepatroon. Pyelonefritis kan aanleiding vormen voor de ontwikkeling van een sepsische shock of een ARDS-beeld. De meeste infecties worden veroorzaakt door gramnegatieve organismen (*E. coli* in 85%) en veel minder vaak door grampositieve, waarvan de groep-B-streptokok de belangrijkste is. In dit laatste geval is dan altijd antibiotische therapie tijdens de barings geïndiceerd ter voorkoming van streptokokkensepsis bij de neonat (paragrafen 9.3.13 en 10.14).

Behandeling

Asymptomatische bacteriurie of cystitis wordt bij voorkeur behandeld na bepaling van het resistentiepatroon van de bacterie. Middel van voorkeur is amoxicilline, driemaal daags 375 mg, gedurende vijf tot zeven dagen. Nitrofurantoin is niet gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap, maar wordt toch niet als eerste keus aangeraden in verband met de mogelijke bijwerkingen voor de moeder (hemolytische reactie, vooral als de moeder een G6PD-deficiëntie heeft; dit is onlangs ook beschreven bij een pasgeborene). Het middel moet in ieder geval niet worden gegeven tien dagen vóór de verwachte partus of bij dreigende vroeggeboorte, omdat dan hemolyse bij de pasgeborene zou kunnen ontstaan. Als preventie van cystitis komt vooral veel drinken in aanmerking. Bij een meermalen door middel van urinekweken bewezen urineweginfectie in de zwangerschap wordt soms in overleg met de uroloog overgegaan tot een onderhoudsprofylaxe met antibiotica voor de rest van de zwangerschap.

Pyelitis gravidarum of *pyelonefritis* wordt behandeld met een middel met goede weefselconcentratie, bij voorkeur amoxicilline of cefuroxim i.v. De therapie wordt al begonnen voordat de gevoeligheid van de bacterie bekend is, eventueel kan later een ander antibioticum worden gegeven. Een kuur van ten minste tien dagen is nodig. Het effect kan worden beoordeeld aan de hand van het klinische beloop na het begin van de therapie.

Enkele dagen na het einde van de behandeling moet een controleweek van de urine worden uitgevoerd.

Enkele maanden na de partus is onderzoek naar afwijkingen van de urinewegen aan te raden bij vrouwen die recidiverende cystitiden en pyelitiden tijdens de zwangerschap hadden. Predisponerende factoren zijn congenitale urinewegafwijkingen, diabetes mellitus, sikkelcelziekte of een dwarslaesie.

Differentiaaldiagnostiek van pyelitis gravidarum

- uretersteen
- zwangerschapshydronefrose
- appendicitis
- pre-eclampsie (HELLP-syndroom)
- congenitale anomalieën van de tractus urogenitalis
- torsie van een adnex.

Bij zwangerschapshydronefrose is echografisch een sterke verwijding van pyelum en ureter waarneembaar, sterker dan in de normale zwangerschap (paragraaf 3.8.7). Door de stuwung bestaat er een sterk vergrote kans op infectie. Soms wordt de afvloedbelemmering verholpen door de uroloog met ureterkatheters via de blaas of per-nefrostomie. Wanneer de zwangerschap ver-ge-

Tabel 9.3 Effecten van uitgangsnierfunctie op zwangerschapsuitkomst en nierfunctie post partum

	<i>mean serum creatinine (μmol/l) vóór zwangerschap</i>			
	< 125	125-180	> 180	dialyse
zwangerschapsuitkomst (%)				
intra-uteriene groeivertraging	25	40	65	> 90
preterm partus	30	60	> 90	> 90
pre-eclampsie	22	40	60	75
perinatale sterfte	1	5	10	50
> 25% verlies van nierfunctie				
tijdens zwangerschap	2	40	70	
blijvend na zwangerschap	0	20	50	
eindstadium nierinsufficiëntie > 1 jaar	0	2	35	

noeg is gevorderd, is inleiden van de baring te overwegen. Ernstige koliekpijnen kunnen behandeld worden met butylscopolamine.

9.5.2 CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Involed van de zwangerschap op een nieraandoening

Wanneer een patiënte met chronisch nierlijden zwanger wordt, treedt vaak een, zij het tijdelijke, verergering van de nieraandoening op: ureum- en creatininegehalte van het bloed kunnen stijgen, proteïnurie kan ontstaan of toenemen. Deze verergering staat onder invloed van de hogere eisen die tijdens de zwangerschap aan de nier worden gesteld (paragraaf 3.8.7). Vooral als er reeds hypertensie en/of albuminurie aanwezig was, kan de bloeddruk stijgen: gesuperponeerde hypertensie of pre-eclampsie (paragraaf 8.3). Bij lichte chronische nierinsufficiëntie wordt het beloop van het nierlijden in het algemeen niet nadelig beïnvloed door een zwangerschap; de verergering is tijdelijk. Wanneer een acute nierinsufficiëntie tijdens de zwangerschap het nierlijden compliceert, bijvoorbeeld bij een solutio placentae (paragraaf 8.8.4), kan eventueel blijvende verergering optreden. Dit gebeurt echter slechts zelden en dan vooral bij patiënten met hypertensie. Bij matige en ernstige chronische nierinsufficiëntie treedt een blijvende verergering op in 20-50% van de gevallen (tabel 9.3).

Bij een patiënte die wordt gedialyseerd, is een zwangerschap meestal af te raden in verband met de extreem verhoogde kans op complicaties (tabel 9.3). Na een geslaagde niertransplantatie, wanneer de nierfunctie goed is en de behandeling beperkt kan worden tot lage doses prednison en azathioprine, is een zwangerschap niet langer gecontra-indiceerd.

Involed van nierlijden op de zwangerschap

De invloed die het nierlijden op de zwangerschap heeft, hangt ook af van de aanwezigheid van hypertensie (paragraaf 8.3.3) en van het ontstaan van een (gesuperponeerde) zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie (paragraaf 8.3.1).

9.5.3 ACUTE NIERINSUFFICIËNTIE

Acute nierinsufficiëntie is tijdens de zwangerschap en het puerperium niet zo zeldzaam. Bij

een *solutio placentae* (paragraaf 8.8.4) kan acuut intravasale stolling ontstaan, die nogal eens gepaard gaat met acute nierinsufficiëntie. Vrijwel altijd herstelt de nierinsufficiëntie zich spontaan, zeer zelden is dialyse nodig. Bij *pre-eclampsie* (paragraaf 8.3.1) kan ook nierinsufficiëntie optreden, eveneens gerelateerd aan intravasale stolling. Ook deze nierinsufficiëntie is vrijwel altijd reversibel. *Sepsis* in de kraamperiode (paragraaf 11.1.1) of bij abortus is ten slotte de derde belangrijke oorzaak van acute nierinsufficiëntie. Ook die is bijna altijd goed voor therapie toegankelijk en reversibel. Van groot belang is het voorkómen van hypovolemie bij ernstig bloedverlies, dat zowel bij solutio placentae en pre-eclampsie nogal eens optreedt.

9.6 Hart- en vaatziekten

9.6.1 HARTZIEKTEN

Algemeen

De meeste westerse patiënten met een hartlijden zijn tegenwoordig bij de cardioloog bekend vóór het begin van de zwangerschap. In de zwangerschap komen voor:

- reumatische klepgebreken, soms al gecorrigeerd door het aanbrengen van een kunstklep;
- congenitale hartvitia, meestal operatief al gecorrigeerd;
- ritmestoornissen, bijvoorbeeld boezemfibrilleren;
- myocarditis, pericarditis;
- cardiomyopathie.

Zwangerschap, baring en kraambelastten de circulatie. Een verhoging van het hartminuutvolume met 30-40% treedt reeds in het eerste trimester van de zwangerschap op. Ook het bloedvolume neemt toe en is vanaf 30 à 32 weken aan een maximum, met een stijging van 30-40% (paragraaf 3.8.5). Tijdens de baring wordt, vooral door de nullipara, bij het persen een aanzienlijke lichamelijke inspanning geleverd. In de eerste dagen na de partus komt extracellulaire vloeistof terug in de circulatie, wat een sterke toename van het hartminuutvolume kan veroorzaken (paragraaf 6.1.6). Bij hartpatiënten is daarom de kans op decompensatio cordis vergroot, vooral in het derde trimester, tijdens de baring en in het

kraambed. Voor het bepalen van de prognose is de indeling van de New York Heart Association zinvol:

- klasse I: geen decompensatie bij zware arbeid, niet arbeidsongeschikt;
- klasse II: decompensatie pas bij zwaardere arbeid;
- klasse III: in rust geen, maar bij lichte inspanning reeds begin van decompensatie;
- klasse IV: in rust al tekenen van decompensatie.

Het risico bij een zwangerschap is voor de klassen I en II nauwelijks verhoogd, bij klasse I is, na overleg, bevalling in de eerstelijnszorg mogelijk. Bij klasse III is wel een verhoogd risico aanwezig, terwijl bij klasse IV een zwangerschap ernstig moet worden ontraden omdat die levensbedreigend is. Bij een jonge zwangerschap moet dan een abortus provocatus worden overwogen.

Begeleiding van hartpatiënten

Goed overleg is nodig tussen obstetricus en cardioloog of internist. Afhankelijk van de ernst van het hartlijden kan rust worden voorgeschreven. Om de hoeveelheid extracellulaire vloeistof te beperken is zoutbeperking nuttig, zeker aan het einde van de zwangerschap. Zo nodig moeten diuretica en digitalispreparaten worden toegevend. Nauwkeurig moet worden gelet op tekenen van decompensatio cordis, vooral linksdecompensatie (dyspnée d'effort). Hypertensie moet extra zorgvuldig worden behandeld, zo nodig moet klinische bedrust worden voorgeschreven.

De baring moet, indien enigszins mogelijk, vaginaal geschieden. Epidurale analgesie kan worden overwogen. Een sectio caesarea vormt voor een hartpatiënt een extra risico. De uitdrijving kan zo nodig worden bekort door een vaginale kunstverlossing. Ook in de kraamperiode moet aandacht worden besteed aan symptomen van decompensatio cordis.

Bij sommige hartaandoeningen is continue antistolling nodig. In het eerste trimester moeten coumarinederivaten worden vermeden vanwege de teratogene werking. Zo mogelijk reeds vóór de conceptie moet worden overgegaan op laagmoleculairgewichtheparine, subcutaan tweemaal daags toe te dienen door de patiënt zelf. Dat is soms moeilijk: een alternatief is dan om te beginnen zodra de zwangerschapstest positief is.

Zie voor antistolling in de zwangerschap paragraaf 9.6.2.

Preventie van bacteriële endocarditis met antibiotica hoeft bij een ongecompliceerde bevalling niet te worden toegepast (zie kader voor indicaties en dosering).

De combinatie van hypertensie en zwangerschap is besproken in paragraaf 8.3.3.

Endocarditisprofyaxe

- patiënten met een aangeboren hartafwijking (uitgezonderd atriumseptumdefect)
- coarctatio aortae
- persisterende ductus Botalli
- verkregen aortastenose en/of -insufficiëntie
- verkregen mitralisstenose en/of -insufficiëntie
- eerder doorgemaakte endocarditis
- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM)
- geïmplanteed lichaamsvreemd materiaal, zoals een klepprothese.

Alleen bij complicaties:

- kunstverlossing
- manuele placentaverwijdering
- langdurig gebroken vliezen.

Profyaxe:

- amoxicilline 2 gram i.m. of i.v. plus
- gentamicine 1,5 mg/kg i.m. of i.v., 30-60 minuten vóór de ingreep
- amoxicilline 1 gram i.v. 6 uur na de ingreep
- bij overgevoeligheid voor penicilline: vancomycine 1 gram als infuus in 1-2 uur, 1-2 uur vóór de ingreep plus gentamicine zoals hierboven.

9.6.2 TROMBOSE

De incidentie van klinisch gediagnosticeerde diepe veneuze trombose (DVT) is in de zwangerschap 0,45%, minder hoog dan de frequentie post partum (paragraaf 11.1.4). Zelden treedt in de zwangerschap trombose van de sinus sagittalis superior op (paragraaf 11.1.4). Longembolie komt in de zwangerschap niet vaak voor.

Een hulpmiddel bij de diagnose van trombose in het been is de seriële compressie-ultrasonografie (CUS). Alleen bij herhaalde negatieve CUS, terwijl de klinische verdenking op DVT zeer sterk is, is flebografie geïndiceerd. Voor de behandeling

van trombose in de zwangerschap komt in de eerste plaats laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) s.c. in aanmerking. Een patiënte die trombose in de zwangerschap heeft gehad, moet tijdens die zwangerschap en nog zeker drie maanden daarna continu met anticoagulantia worden behandeld. Indien een patiënte tijdens een vorige zwangerschap trombose heeft gehad, is in een volgende zwangerschap profylactische antistolling geïndiceerd. Een vroegere trombose in de kraamperiode of anderszins buiten de zwangerschap is in het algemeen (d.w.z. zonder trombofiliefactor) onvoldoende reden voor profylactische behandeling met anticoagulantia tijdens de zwangerschap. Wel moet dan profylaxe worden gegeven in de kraamperiode (paragraaf 11.1.4).

Patiënten met een trombo-embolie moeten worden onderzocht op het bestaan van erfelijke of verworven trombofilie. Aanwezigheid van sommige van deze factoren wordt tegenwoordig steeds vaker in verband gebracht met het optreden van obstetrische complicaties, zoals herhaalde miskraam (paragraaf 8.1.1), pre-eclampsie (paragraaf 8.3.1) en solutio placentae (paragraaf 8.8.4).

Risicofactoren voor trombo-embolie

Genetische factoren:

- antitrombine (AT-III)-deficiëntie
- proteïne-C-deficiëntie
- proteïne-S-deficiëntie
- factor-V-Leiden-mutatie
- factor-II-mutatie.

Genetische en/of verworven factoren:

- hyperhomocysteinemie
- APC-resistentie zonder factor-V-Leiden-mutatie
- verhoogde factor-VIII-spiegels.

Overige factoren:

- kunstverlossingen en manuele placentaverwijdering
- anemie
- antifosfolipidensyndroom en SLE
- voorgeschiedenis van trombo-embolie zonder bekende trombofilie
- trauma, langdurige immobilisatie, (uitgebreide) chirurgie
- atriumfibrilleren
- mechanische hartklep
- veneuze stase

- vaatlaesies (bijvoorbeeld samenhangend met bevalling)
- familiale hypercoagulatie e.c.i.

Bronnen: NVOG-Richtlijn Diepe veneuze trombose, longembolie en zwangerschap; CBO-richtlijn Trombo-embolie.

Indien profylactisch antistolling tijdens de zwangerschap wordt gegeven, mag in het eerste trimester tot en met 14 weken uitsluitend LMWH worden gegeven in verband met de mogelijk teratogene werking van coumarine. Dit vergt dagelijkse subcutane injecties, eventueel door de vrouw zelf of haar partner te geven. Hierna kan de LMWH worden voortgezet. Coumarinederivaten per os worden bij voorkeur niet gegeven in de zwangerschap, maar sommigen prefereren vanwege het gemak voor de vrouw toch orale therapie. Die moet ruim vóór de verwachte bevalling (en in ieder geval vanaf 36 weken) weer worden vervangen door LMWH s.c. in verband met de kans op bloedingen bij het kind tijdens de partus. Mocht de bevalling onverwacht beginnen tijdens coumarinegebruik, dan moet vitamine K en/of vierstollingsfactorenconcentraat worden gegeven. Voor trombose in de kraamperiode zie paragraaf 11.1.4.

9.6.3 VARICOSIS EN TROMBOFLEBITIS

Door de druk van de uterus op de vena cava en de bekkenvaten wordt de veneuze afvloed uit de onderste lichaamshelft belemmerd. Daarnaast heeft progesteron een relaxerende werking op de musculatuur van de wand van de venen. De combinatie van deze twee factoren is oorzaak van het veelvuldig optreden van varices aan de benen en de vulva en van hemorroïden. Deze kunnen zeer hinderlijk zijn; de zwangere klaagt over zware, pijnlijke, vermoeide benen en vooral over nachtelijke krampen in haar benen. De behandeling kan in de zwangerschap alleen symptomatisch zijn. Elastische kousen aanmeten kan nuttig zijn. Verder adviseert men lang stilstaan te vermijden en regelmatig te rusten met de benen omhoog. Varicosis kan na de partus blijven bestaan en in een volgende zwangerschap verergeren. Bij hemorroïden kan een zalf of een zetpil worden voorgeschreven: lidocaïne-vaselinecrème. Voor-

kómen van obstipatie door vezelrijk te eten en veel te drinken is belangrijk. Varicosis van de vulva kan hinderlijk zijn, jeuk veroorzaken en een zwaar gevoel.

Ontsteking in een varix kan tromboflebitis tot gevolg hebben: pijnlijke, vaste, rode, gezwollen strengen. Dit is meestal een onschuldige aandoening, die spontaan geneest (paragraaf 4.5.1). Uitzondering is een tromboflebitis van de vena saphena magna, waarvoor soms NSAID-medicatie dan wel LMWH wordt geadviseerd.

9.7 Longziekten

De meest voorkomende longaandoening bij zwangeren is astma bronchiale. Meestal verbetert de astma spontaan, zelden is er sprake van verergering. Zeer zelden treedt durante partu een astma-aanval op. Medicamenten moeten tot het hoogst noodzakelijke worden beperkt. Een zwangere met astma die uitsluitend wordt behandeld met af en toe zo nodig inhalatie van een sympathicomimeticum (zoals salbutamol en terbutaline) kan verloskundig in de eerste lijn worden begeleid.

Longtuberculose komt tegenwoordig zelden voor. Behandeling met antibiotica moet eventueel tijdens de zwangerschap worden gegeven (geen streptomycine). Bij onverklaarde koorts moet men, ook in de kraamperiode, aan miliaire tuberculose denken, vooral bij migranten uit gebieden waar veel tuberculose voorkomt.

Pneumonie moet tijdig en zorgvuldig worden behandeld. Wanneer de moeder zeer ernstig ziek is met hoge koorts, zou het kind te vroeg geboren kunnen worden.

9.8 Leveraandoeningen

9.8.1 IDIOPATHISCHE RECIDIVERENDE CHOLESTASE

Deze aandoening, die alleen voorkomt in het laatste trimester van de zwangerschap, begint met jeuk (paragraaf 8.9.1). Soms blijft het daarbij, soms ontstaat na enige tijd een icterus die biochemisch lijkt te berusten op cholestase. Leverfuncties (transaminasen, gamma-GT, (met name geconjugeerd) bilirubine en/of galzure zouten)

zijn verhoogd. De oorzaak is onbekend. Andere oorzaken van gestoorde leverfuncties zoals hepatitis A, B, C, epstein-barrvirus en CMV dienen uitgesloten te zijn. Er bestaat een relatie met vroeggeboorte (al dan niet geïnduceerd) en intra-uteriene vruchtdood. Naast wekelijks leverfuncties bepalen wordt ursodeoxycholzuur in een dosering van 12-15mg/kg/dag gebruikt bij klachten en verhoogde galzure zouten. Hoewel CTG geen vruchtdood voorkomt, wordt toch CTG-controle vanaf 36 weken amenorroe aanbevolen en kan vanaf 37 weken inleiden van de baring worden overwogen bij minder leven voelen dan wel CTG-afwijkingen. Men zal dergelijke patiënten niet serotien laten worden.

De aandoening geneest altijd spontaan na de bevalling. Er is een kans op recidief in een volgende zwangerschap.

9.8.2 HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Soms wordt bij ernstige hyperemesis icterus gezien. De leverenzymwaarden in bloed zijn dan ook verhoogd (paragraaf 8.2).

9.8.3 ZWANGERSCHAPSHYPERTENSIE EN PRE-ECLAMPSIE

Hierbij wordt vaak leverbeschadiging gezien in het kader van het HELLP-syndroom (paragraaf 8.3.1).

9.8.4 ACUTE GELE LEVERATROFIE

Deze aandoening, ook wel acute leververvetting genoemd, komt zelden voor, maar kan zeer ernstig verlopen. In het laatste trimester van de zwangerschap ontstaan misselijkheid, braken, pijn in epigastrio en later icterus. De leverenzymen zijn zeer hoog, het geconjugeerde bilirubine is ook verhoogd. De glucosewaarden in bloed kunnen zeer laag zijn. Leverfalen leidt ook tot ernstige stollingsstoornissen. Vaak treedt intra-uteriene vruchtdood op en wordt de moeder comateus. De sterfte onder deze patiënten is aanzienlijk. In een enkel geval wordt tegenwoordig levertransplantatie overwogen. Bij obductie wordt een specifiek beeld gevonden: vooral centraal in de lobuli van de lever wordt in de hepatocyten vet aangetroffen in vacuolen. Omdat de diagnose eigenlijk alleen kan worden gesteld op

het histologisch beeld van de lever, en omdat dit vaak pas bij obductie is verkregen, lijkt de sterfte aan deze ziekte groot te zijn. Niemand weet echter hoe vaak de ziekte voorkomt bij zwangeren die niet sterven en niemand kan ook precies het klinische beeld afgrenzen van pre-eclampsie. Sterfte aan acute gele leveratrofie is in ieder geval zeldzaam; ook in grote verloskundige klinieken komt dat slechts sporadisch voor.

Voor de bespreking van *hepatitis* wordt verwezen naar paragrafen 9.3.5 en 9.3.6.

9.9 Schildklierziekten

9.9.1 HYPOTHYREÏDIE

Hypothyreoïdie komt zelden (0,3-0,7%) voor tijdens de zwangerschap, omdat deze aandoening leidt tot infertiliteit. Treedt toch zwangerschap op, dan zouden abortus, intra-uteriene groeivertraging, vruchtdood, pre-eclampsie en solutio placentae kunnen voorkomen.

Hypothyreoïdie kan primair het gevolg zijn van een auto-immuunthyreoïditis (hashimotothyreoïditis), terwijl deze ook secundair kan optreden, bijvoorbeeld na de behandeling van de ziekte van Graves. Bij de ziekte van Graves kunnen antistoffen gericht tegen de TSH-receptoren aanwezig zijn. Aanwezigheid van deze antistoffen kan leiden tot een congenitale hypothyreoïdie. Er wordt dan in het eerste trimester een TSH-receptorantistoffenbepaling (TRAb) verricht.

Onderbehandeling bij de moeder kan de mentale ontwikkeling van het kind schaden (paragraaf 3.4.6). Zo is de hoogte van de moederlijke T4 bij een amenorroe van 12 weken gecorreleerd met de neonatale ontwikkelingsscores en het IQ van het kind op latere leeftijd. Thyroxine passeert in tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt de placenta wel. Tijdige toediening of ophoging van de dosis levothyroxine vroeg in de zwangerschap is daarom van belang voor de mentale ontwikkeling van het kind. In de regel zal de dosis in de zwangerschap met 25-50% verhoogd moeten worden. Bij de hielprik op de 4e of 5e dag na de geboorte wordt ook gescreend op congenitale hypothyreoïdie. Tijdige suppletie van schildklierhormoon voorkomt mentale retardatie. Het is

geoorloofd borstvoeding te geven bij het gebruik van schildklierhormoon.

Neonatale hypothyreoïdie komt voor bij 1 op de 3.200 pasgeborenen.

9.9.2 HYPERTHYREÏDIE

Een zwangere met hyperthyreoïdie moet zorgvuldig specialistisch worden begeleid; onbehandeld is er een sterk verhoogd risico op vroeggeboorte, pre-eclampsie en vruchtdood. De schildklieraandoening kan worden behandeld met thyreostatica of operatief. Een slok radioactief jodium is uiteraard gecontra-indiceerd. Antithyreotische medicatie passeert de placenta en remt dus de schildklier van de foetus. Het is daarom zaak de dosis zo laag mogelijk te houden. De ziekte komt voor bij 2 op de 1.000 zwangeren, in meer dan 90% van de gevallen op basis van een auto-immuunziekte (ziekte van Graves). De zwangere verliest vaak gewicht en heeft een tachycardie.

Incidenteel kunnen bij vrouwen die door medicatie of operatie euthyrotisch zijn geworden, TSH receptorantistoffen (TRAb) circuleren die de placenta passeren en bij de foetus hyperthyreoïdie veroorzaken. Dit kan onder meer blijken uit foetale tachycardie. Indien de immunoglobulinen niet of in geringe mate aanwezig zijn en de vrouw geen thyreostatische medicatie krijgt, is begeleiding in de eerste lijn gerechtvaardigd. Foetale hyperthyreoïdie kan in het derde trimester leiden tot groeiachterstand, tachycardie en in ongeveer 20% van de gevallen tot perinatale sterfte. Bij waarden onder de 2U/l in het derde trimester lijkt het risico op hyperthyreoïdie bij de foetus vrijwel te verwaarlozen. Bij iemand met een behandelde hyperthyreoïdie is het van belang tijdens de zwangerschap erop toe te zien dat er sprake is van euthyreoïdie. Is er in het derde trimester sprake van TRAb > 2U/l, dan is wekelijkse controle van de foetale hartactie geïndiceerd. Is deze > 160 per minuut, dan dient propylthiouracil (PTU) in de laagst mogelijke dosis te worden gestart met echografische controle van de foetale schildklier. Thyreostatica kunnen bij de foetus leiden tot hypothyreoïdie. Daarom moeten na de geboorte de schildklierfuncties worden bepaald in het navelstrengbloed (TSH, vrij T4 en eventueel TRAb).

Borstvoeding mag gegeven worden bij PTU-gebruik.

Auto-immuunschildklierziekten worden frequenter gezien bij zwangeren met diabetes type 1.

9.10 Neurologische aandoeningen

9.10.1 EPILEPSIE

Tijdens de zwangerschap verandert epilepsie meestal niet, soms moet de dosis anti-epileptica worden verhoogd (het verdelingsvolume neemt in de zwangerschap toe). Een toename van het aantal convulsies wordt gezien bij 15-30% van de patiënten met epilepsie. Het risico op een status epilepticus bedraagt ongeveer 1-2%. Een enkele maal is tijdens de zwangerschap een aanzienlijk hogere dosis anti-epileptica nodig om voldoende hoge spiegels in het bloed te bereiken. Een aantal malen tijdens de zwangerschap zal men de bloedspiegels van de voorgeschreven medicatie bepalen. Convulsies moeten uiteraard worden vermeden; die hebben ook op de foetus een nadelige invloed, door hypoxie. Bij zwangeren met epilepsie is de incidentie van congenitale afwijkingen bij de foetus verhoogd. Dit moet vooral worden geweten aan bepaalde anti-epileptica. Aanbevolen wordt reeds voor de conceptie één anti-epilepticum toe te passen, fenytoïne en valproïnezuur indien mogelijk te vermijden en 0,5 mg foliumzuur aan de medicatie toe te voegen (paragraaf 2.4.2). Carbamazepine is wellicht het veiligst. Bij zwangeren met epilepsie komt antenatale diagnostiek van congenitale afwijkingen door middel van geavanceerde echoscopie in aanmerking. Vooral defecten van de neurale buis, anencefalie en spina bifida komen in hogere frequentie voor. Ook congenitale hartafwijkingen en afwijkingen aan het skelet en de urinewegen komen vaker voor.

Bij kinderen van wie de moeders anti-epileptica gebruiken, kunnen stollingsstoornissen optreden door een tekort aan vitamine-K-afhankelijke factoren. Het is daarom gewenst moeders die deze middelen gebruiken vanaf de 36e week van de zwangerschap vitamine K toe te dienen, 2 maal 10 mg per dag per os (indien dat niet is gebeurd: 10 mg i.v. durante partu); de kinderen krijgen dan ook na de geboorte nog eens 1 mg vitamine K. Tijdens de geboorte is het risico op een hersenbloeding enigszins verhoogd. Met kunstverlossingen moet men dus voorzichtig zijn en moei-

lijke vaginale kunstverlossingen moeten worden vermeden. Anti-epileptica zijn niet gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Sommige anti-epileptica (met name fenytoïne en carbamazepine) induceren leverenzymen met een invloed op het oestrogeen- en progestageenmetabolisme. Aanbevolen wordt dan als anticonceptie een hogere dosis oestrogenen (50 µgr ethinylestradiol) in de pil voor te schrijven.

9.10.2 CARPALETUNNELSYNDROOM

Tijdens de zwangerschap ontstaan soms klachten in de hand, in het gebied dat verzorgd wordt door de nervus medianus. Deze zenuw loopt bij de pols door de 'carpale tunnel' in het ligamentum carpale, en verzorgt de innervatie van de binnenzijde van de duim, de wijsvinger en een deel van de middelvinger. In dat gebied treden pijn en paresthesiën op. De pijn kan uitstralen naar de onderarm. De oorzaak is waarschijnlijk een zwelling door toename van extracellulair vocht, waardoor compressie van de zenuw ontstaat. Er is voor deze aandoening geen therapie, behalve fixatie van de pols door een spalk aan de dorsale zijde van de hand. Enige tijd na de bevalling verdwijnen de klachten meestal, maar een enkele maal blijven ze bestaan of treedt een recidief op, waardoor alsnog operatieve decompressie nodig is. Een enkele maal is decompressie noodzakelijk tijdens de zwangerschap.

9.10.3 INTRACRANIËLE BLOEDINGEN

Deze bloedingen komen in de zwangerschap (RR 2,5) en tijdens de kraamperiode (RR 18,2) vaker voor dan bij vrouwen van vergelijkbare leeftijd die niet zwanger zijn. Vermoedelijk houdt dit verband met de veranderde circulatie, zoals het toegenomen circulerende volume (paragraaf 3.8.5). Oorzaken van de bloeding kunnen zijn gebarsten intracranieële aneurysmata of arterioveneuze malformaties. Intracranieële bloedingen zijn de belangrijkste oorzaak van indirecte maternale sterfte in Nederland (paragraaf 1.4.3). Diagnostiek en behandeling van deze aandoeningen zijn dezelfde als buiten de zwangerschap. Bij een zwangere met een intracraniaal aneurysma of een arterioveneuze malformatie in cerebro rijst vaak de vraag hoe de baring moet plaatsvinden. Er wordt nogal eens geadviseerd een sectio caesa-

rea te verrichten, maar dat is lang niet altijd nodig. Een baring kan heel goed geleid worden zonder dat de vrouw hoeft mee te persen, bijvoorbeeld door tijdig een kunstverlossing te verrichten. Epidurale analgesie (paragraaf 10.3) kan daarbij behulpzaam zijn, omdat de persreflex dan wordt onderdrukt. De hersenbloeding bij (pre)eclampsie vormt een aparte categorie en wordt besproken in paragraaf 8.3.2.

9.10.4 MULTIPLE SCLEROSE

Zwangerschap bij patiënten met multiple sclerose komt nogal eens voor, en heeft geen aantoonbare invloed op het verloop van de ziekte. De zwangerschap wordt ook niet negatief beïnvloed door multiple sclerose. Natuurlijk moet rekening worden gehouden met de mate van invaliditeit van de vrouw, zowel tijdens de zwangerschap en de baring als in de kraamperiode en later bij de verzorging van de baby.

Waar en door wie de baring zal worden begeleid, kan punt zijn van overleg. Bij geringe invaliditeit kan dit heel goed door de eerste lijn worden gedaan. Ook bij ernstiger invaliditeit is een kraamperiode thuis met goede kraamzorg vaak te verkiezen boven het kraambed in het ziekenhuis, omdat thuis beter kan worden ingespeeld op toekomstige problemen en oplossingen daarvoor.

9.11 Gynaecologische en chirurgische aandoeningen

9.11.1 OVARIUMTUMOREN

Een ovariumtumor komt 2,5 keer voor per 1.000 zwangeren; minder dan 1% hiervan is maligne. Als in het begin van de zwangerschap een ovariumtumor wordt gevonden, meestal als toevalsbevinding bij echoscopisch onderzoek, kan men, afhankelijk van de klachten en van het echografische beeld, het beste afwachten tot een zwangerschapsduur van 16 weken, omdat de meeste luteïne cysten dan spontaan zijn verdwenen. Het echoscopische beeld speelt bij de beslissing wel of niet opereren een belangrijke rol. Bij verdenking op maligniteit (maligne kenmerken) en klachten bijvoorbeeld ten gevolge van snelle groei, torsie of een ruptuur, moet uiteraard direct worden geo-

pereerd. Bij een uniloculaire cyste kan langer worden gewacht, ook na 16 weken.

Het beste moment om een ovariumtumor laparoscopisch te verwijderen, is bij 16 à 18 weken. Hoe later men de cyste verwijdert, hoe groter de kans op complicaties. Vooral vroeggeboorte kan dan het gevolg zijn. Bovendien wordt, naarmate de zwangerschap vordert, de ingreep technisch lastiger. Men gaat pas tot een ingreep over bij ernstige pijnklachten of bij een tumorgrootte van > 6 cm. Bij afwachten is er dan meer kans op ruptuur en torsie. Per laparoscopie wordt een cystectomie of adnexectomie uitgevoerd.

9.11.2 MYOMEN

Een myoom wordt nogal eens bij toeval ontdekt tijdens de prenatale zorg of bij echoscopie, zonder dat dit consequenties hoeft te hebben voor de zwangerschap of voor het beleid. In principe is eerstelijnszorg verantwoord. Tijdens de zwangerschap kunnen myomen onder invloed van oestrogenen groeien. Soms kunnen door circulatiestoornissen en degeneratie in een myoom ernstige pijnklachten ontstaan, vooral in het tweede trimester. Conservatieve behandeling met analgetica is geïndiceerd. Een myoom moet tijdens de zwangerschap niet operatief worden verwijderd vanwege de ernstige bloedingen die daarvan het gevolg kunnen zijn. Om dezelfde reden kan een myoom meestal ook beter niet worden verwijderd bij een sectio caesarea.

Zelden is een groot submucosus myoom oorzaak van abortus of vroeggeboorte. Tijdens de baring veroorzaken myomen soms weeëzwakte (paragraaf 10.1) of atone nabloedingen (paragraaf 10.15.1). Actief leiden van het nageboortetijdperk is dus zinvol, maar bij fluxus gebruikt men liever geen methyleergometrine ter voorkoming van necrose in het myoom. Een groot cervixmyoom kan een baringsbelemmering vormen, maar het myoom kan bij de vorming van het onderste uterussegment of bij de ontsluiting worden opgetrokken, waardoor de baring alsnog vaginaal kan plaatsvinden. In de kraamperiode kan een myoom necrotisch worden, hetgeen een zeer langdurig gestoord beloop tot gevolg heeft.

9.11.3 CONISATIE VAN DE CERVIX

Bij een conisatie van de cervix in de anamnese is er een enigszins verhoogde kans op voortijdige ontsluiting van de cervix, hetgeen soms gepaard gaat met breken van de vliezen (paragraaf 8.7.2) en eventueel in verband daarmee vroeggeboorte. Het risico is sterk afhankelijk van de grootte van de conus. Hoe hoger de conus, hoe groter de kans dat het ostium uteri internum voortijdig zal opengaan. Van een profylactische cerclage van de cervix is wat dit betreft de effectiviteit niet aangetoond. In het algemeen is het effect van een conus op de baring zeer klein. De lisexcisie, die een veel kleinere en ondiepere conus voorstaat, heeft geen effect op de zwangerschap. Dat is tegenwoordig dan ook de voorkeursbehandeling.

9.11.4 CERVIXCARCINOOM

Bij een premaligne aandoening (CIN III, carcinoma in situ) van de cervix kan een vaginale baring worden afgewacht. Tijdens de zwangerschap is colposcopisch vervolgen van een eerder gevonden afwijking geïndiceerd. Men zal daarbij minder snel dan gewoonlijk bipten nemen. Enige maanden na de bevalling worden verdere diagnostiek en behandeling verricht.

Bij een infiltratief carcinoom van de cervix zal de zwangerschap zo snel mogelijk getermineerd moeten worden door middel van een sectio caesarea, met aansluitende radicale uterusextirpatie. Een zwangerschap in het eerste of in het begin van het tweede trimester, zal daarvoor worden opgeofferd. Wanneer de foetus bijna levensvatbaar is, kan men, afhankelijk van de omstandigheden, eventueel nog enkele weken wachten met de behandeling. Een cervixcarcinoom in de zwangerschap heeft een ongunstiger prognose dan buiten de zwangerschap. Tegenwoordig wordt bij vrouwen met een cervixcarcinoom op jonge leeftijd met kindervens een trachelectomie verricht met cerclage, waarbij het corpus uteri dus in situ blijft. Een eventuele latere zwangerschap dient dan te worden beëindigd met een sectio caesarea.

9.11.5 APPENDICITIS

De diagnose appendicitis is tijdens de zwangerschap moeilijker door de veranderde lokalisatie

van de darmen in de buik. De appendix ligt soms wat hoger dan buiten de zwangerschap (zie kader). Bovendien is het aantal leukocyten tijdens de zwangerschap ook hoger. Een appendicitis kan daarom gemakkelijker worden gemist, met als gevolg perforatie, peritonitis en een grote kans dat daardoor ook de baring vroegtijdig op gang komt. Ook het verwijderen van een normale appendix in de zwangerschap kan aanleiding geven tot complicaties: bijvoorbeeld een abces, bij de appendixstomp, die tegen de uterus ligt. Het is dus van belang de diagnose zo zorgvuldig mogelijk te stellen. In twijfelgevallen voert men zo mogelijk eerst een diagnostische laparoscopie uit.

Locatie van de appendix bij de zwangere

Alle verloskundeboeken maken melding van het 'feit' dat de appendix in de zwangerschap hoger ligt dan buiten de zwangerschap. In een recent onderzoek bleek dit in werkelijkheid vaker niet dan wel het geval te zijn. Slechts bij 26 (15%) van 165 vrouwen die een electieve sectio caesarea ondergingen, lag de appendix hoger. Dit was ook het geval bij 6 (23%) van de 26 vrouwen die in de zwangerschap een appendectomie ondergingen in verband met een appendicitis. Tot slot werd ook bij 17 van 100 niet-zwangere vrouwen vastgesteld dat de appendix hoger dan 'normaal' gelokaliseerd was.

Bron: Hodjati & Kazerooni, 2003.

9.11.6 MAMMACARCINOOM

Mammacarcinoom komt zelden voor tijdens de graviditeit (3 per 10.000 zwangeren). Het carcinoom wordt tijdens de graviditeit en in de lactatieperiode vaak later ontdekt dan anders omdat de mammae gezwollen zijn en zich daarin vaak knobbeltjes bevinden door de ontwikkeling van klierweefsel en de excretie van melk. Een knobbeltje in de mamma dat enige weken blijft bestaan is echter ook in de zwangerschap reden voor diagnostiek door de chirurg. Behandeling van het carcinoom moet uiteraard direct plaatsvinden, daarvoor hoeft de zwangerschap niet te worden afgebroken. De prognose van een carcinoom dat wordt ontdekt tijdens of kort na de zwangerschap, is slechter dan van een carcinoom buiten de zwangerschap.

Na een behandeling wegens mammacarcinoom kan de vrouw de eerste drie tot vijf jaren beter niet zwanger worden.

9.12 Verslavingsziekten

9.12.1 FOETAAL ALCOHOLSYNDROOM

Ernstig alcoholmisbruik kan in de zwangerschap leiden tot miskramen, vruchtdood, congenitale afwijkingen en mentale retardatie. Bij chronisch gebruik van grote hoeveelheden alcohol is een typisch syndroom beschreven: het foetale alcoholyndroom (FAS). Dit syndroom wordt gekenmerkt door:

- dysmaturiteit;
- afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, waaronder mentale retardatie en groeistoornissen (microcefalie);
- dysmorfieën van het aangezicht (kleine onderkaak, korte ooglidspleet en/of kleine oogbol, lang gleufje tussen bovenlip en neus, smal lippenrood).

De pasgeborene kan ontwenningsverschijnselen vertonen: vooral hyperactiviteit komt voor. Het foetale alcoholyndroom komt in Nederland gelukkig niet vaak voor, maar ook het dagelijks gebruik van kleine hoeveelheden alcohol wordt in verband gebracht met verminderde foetale groei. In het algemeen geldt dan ook dat men de zwangere zal adviseren geen alcohol te gebruiken (paragraaf 4.5.2).

9.12.2 DRUGS

Bij matернаal drugsgebruik moet men denken aan ondervoeding, infecties (zoals hepatitis B, C en HIV-infectie bij i.v. drugsgebruik) en overmatig gebruik van andere genotmiddelen. Tijdens de graviditeit moet dit gebruik niet abrupt worden gestaakt. Er kunnen dan immers ernstige ontwenningsverschijnselen bij moeder en kind ontstaan. Na de geboorte moet de neonat in verband met de ontwenning worden geobserveerd door de neonatoloog.

Psychosociale hulp door maatschappelijk werk en inschakeling van het Fiom (Federatieve Instelling voor Ongehuwde Moeders) zijn van groot belang, ook voor het traject na de geboorte. Het

Fiom geeft hulp, informatie en advies bij vragen en problemen op het gebied van zwangerschap, afstand, adoptie en zoekacties, seksueel geweld en geweld in relaties en ouderschap.

Morfinomimetica

Zwangeren die aan heroïne, methadon of vergelijkbare stoffen verslaafd zijn, lijden in het algemeen een zeer ongeregeld leven en komen onregelmatig voor controle. Het is niet altijd mogelijk de effecten van het gebruik van deze middelen geheel te scheiden van de effecten van de sociale achtergrond van deze vrouwen. In het algemeen kan echter worden gezegd dat bij heroïneverslaving de kans op vroeggeboorte en foetale groei-retardatie groter is dan bij niet-verslaafde zwangeren. Infecties komen vaker voor: seksueel overdraagbare aandoeningen en ziekten als hepatitis B en C (paragraaf 9.3). Vrouwen die zichzelf intraveneus heroïne toedienen, behoren tot een risicogroep waarin het HIV (humaan immunodeficiëntievirus, de verwekker van aids) voorkomt. Zij kunnen deze virussen overdragen op hun kinderen (paragrafen 9.3.5, 9.3.6 en 9.3.7).

Na de geboorte kunnen bij het kind abstinentieverschijnselen ontstaan: overprikkelbaarheid, motorische onrust, voedingsproblemen.

Tijdens de zwangerschap kan men de zwangere het best zoveel methadon voorschrijven dat zij geen behoefte meer heeft aan extra heroïne en daardoor wellicht een geregelder leven kan leiden. Bij gebroken vliezen moet men erop bedacht zijn dat eerder dan bij anderen opstijgende infecties kunnen optreden. Bij het kind kunnen abstinentieverschijnselen worden bestreden met fenobarbital en met zorgvuldige verpleging. Het sociale milieu van de ouders blijft voor het kind een ernstige bedreiging. Begeleiding van de zwangerschap kan het beste in de tweede lijn plaatsvinden. Begeleiding door het maatschappelijk werk en soms een melding bij het Advies- en Meldpunt Kinder mishandeling (AMK) zijn aangewezen bij ernstige zorgen omtrent de opvoeding van het aanstaande kind.

Cocaïne

Cocaïne wordt tegenwoordig veelvuldig gebruikt. De gebruiksters komen vaak niet voor methadonverstrekking en zijn daarom moeilijker benaderbaar. Het gebruik van cocaïne in de zwangerschap is riskant. Cocaïne kan vaatspasmen ver-

Tabel 9.4 Foetale doses (in mGy) bij diverse diagnostische onderzoeken

<i>onderzoek</i>	<i>gemiddelde dosis bij het onderzoek</i>	<i>maximumdosis waarboven schade ontstaat</i>
conventionele röntgenonderzoeken		
- buik	1,4	4,2
- borstkas	< 0,01	< 0,01
- i.v. urogram, lumbale wervels	1,7	10
- bekken	1,1	4
- schedel, thoracale wervelkolom	< 0,01	< 0,01
CT		
- buik	8,0	49
- borstkas	0,06	0,96
- hoofd	< 0,005	< 0,005
- lumbale wervelkolom	2,4	8,6
- bekken	25	79

Bron: Kal & Struikmans, 2002.

oorzaken en daardoor solutio placentae, maar ook cerebrale cysten met later ontwikkelingsstoornissen. Bij kinderen van verslaafden zijn neonatale abstinentieschijnselen beschreven en ook congenitale afwijkingen: darmatresie, afwijkingen van de ledematen en van de urinewegen. Begeleiding van de zwangerschap kan het best plaatsvinden in de tweede lijn. Bij kinderen zijn op latere leeftijd neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen beschreven.

Ecstasy is een amfetaminederivaat, met vaak een wat onduidelijke samenstelling. Bij gebruik tijdens het eerste trimester is tot nu toe geen verhoogd aantal congenitale afwijkingen beschreven. Later in de zwangerschap zou foetale groei vertraging voorkomen. Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap.

Cannabis

Cannabis wordt frequent gebruikt, maar bijwerkingen tijdens de zwangerschap zijn niet duidelijk. Foetale groei retardatie is beschreven, maar in ander onderzoek niet bevestigd. Congenitale afwijkingen zijn niet in verhoogde frequentie be-

schreven. Begeleiding van de zwangerschap kan plaatsvinden in de eerste lijn.

9.1.2.3 STRALING

Prenatale blootstelling aan straling, zoals die wordt gebruikt bij de meeste diagnostische onderzoeken, levert in het algemeen geen extra risico op. Doorgaans wordt hierbij een dosis gebruikt die geen substantieel risico vormt (tabel 9.4). Alleen wanneer de foetus in de directe stralenbundel ligt, moet men de procedure aanpassen of kiezen voor een onderzoek zonder gebruik van straling (zoals echografie of MRI). Hierbij moet men het gezondheidsrisico voor de zwangere van het afzien van het onderzoek afwegen tegen het stralingsrisico voor de foetus. Congenitale afwijkingen ontstaan meestal alleen na een dosisbelasting van 100-200 mGy. Een foetale dosis boven de 100 mGy heeft een negatieve invloed op het IQ.

Men zal zwangeren als regel niet behandelen met radioactieve stoffen. Zo zal men bij hyperthyreoïdie in de zwangerschap een medicamenteuze behandeling met propylthiouracil prefereren boven een slok radioactief jodium. Tumoren buiten het bekkengebied kan men tijdens de

Tabel 9.5 Classificatie van de gevaren van geneesmiddelengebruik in de zwangerschap

Categorie A	geneesmiddelen die door zwangere vrouwen zijn gebruikt zonder dat een verhoogde prevalentie van misvormingen dan wel andere directe of indirecte schadelijke effecten op het embryo/de foetus of de pasgeborene zijn waargenomen
Categorie C	geneesmiddelen waarvan bekend is of moet worden vermoed dat ze door hun farmacologische effecten stoornissen bij het embryo/de foetus of de pasgeborene kunnen veroorzaken zonder misvormingen teweeg te brengen
Categorie D	geneesmiddelen waarvan bekend is of moet worden vermoed dat ze een verhoogde prevalentie van foetale misvormingen of andere blijvende schade veroorzaken. Deze geneesmiddelen kunnen tevens schadelijke farmacologische effecten op het embryo/de foetus hebben
Categorie B	geneesmiddelen waarover onvoldoende gegevens bij de mens bekend zijn. Er is een nadere indeling gemaakt op basis van dierexperimenteel onderzoek: <ul style="list-style-type: none"> – B₁ dierexperimenteel onderzoek geeft aan dat er geen directe schade is – B₂ dierexperimenteel onderzoek levert onvoldoende gegevens om de veiligheid vast te stellen – B₃ dierexperimenteel onderzoek heeft uitgewezen dat reproductietoxiciteit aanwezig is

zwangerschap met radiotherapie behandelen. Dit geldt echter niet voor tumoren in het buikgebied, zoals een cervixcarcinoom.

9.12.4 GENEESMIDDELEN

Veel geneesmiddelen passeren de placenta en beïnvloeden embryo en foetus. In de eerste drie maanden van de zwangerschap, de periode van de organogenese, is het risico van geneesmiddelengebruik het grootst, maar ook daarna kunnen geneesmiddelen potentieel schade toebrengen. Het beste is alle gebruik van geneesmiddelen reeds vóór de conceptie te staken, tenzij toepassing van een medicament beslist noodzakelijk is. Ook tijdens de lactatie moeten zo min mogelijk geneesmiddelen worden gebruikt.

Zijn geneesmiddelen echter geïndiceerd, dan is het belangrijk te weten aan welke middelen de voorkeur wordt gegeven en welke gecontra-indiceerd zijn. Hierover heeft het RIVM in 2000 het boek *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding* gepubliceerd, dat alle beschikbare kennis over de teratogeniteit van geneesmiddelen voor iedereen toegankelijk maakt (www.rivm.nl).

Bij de teratogenese speelt een aantal factoren een rol:

- het tijdstip van toedienen (in het algemeen: hoe later in de zwangerschap, hoe minder kans op problemen);
- de dosis van het geneesmiddel en de duur van de behandeling;
- de aard van het geneesmiddel (bijvoorbeeld hoe lipofiel het middel, hoe gemakkelijker de placentapassage; stoffen met een molecuulairge-

wicht van meer dan 1.000 dalton passeren de placenta meestal niet);

- het genotype van de ontvanger van het middel (individuele gevoeligheid);
- het bestaan van herstelmechanismen.

Er zijn classificatiesystemen ontworpen om de gevaren van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding te coderen (tabellen 9.5 en 9.6).

Voor informatie over veelgebruikte geneesmiddelen in de zwangerschap en tijdens de borstvoeding wordt verwezen naar bijlage 12.3.

Tabel 9.6 Classificatie van de gevaren van geneesmiddelengebruik tijdens borstvoeding

Handhaven	borstvoeding handhaven zonder risico
Beperken	borstvoeding beperken of geneesmiddelengebruik beperken
Afwegen	afwegen van het risico voor het kind en het nut voor de moeder
Stoppen	borstvoeding stoppen of een veiliger geneesmiddel kiezen

9.12.5 VACCINATIES

In het algemeen moet men tijdens de zwangerschap geen vaccinaties geven met verzwakt, levend virus, zoals het bof-mazelen-rodehond- of waterpokkenvaccin. Dat betekent overigens niet dat als blijkt dat een dergelijk vaccin per ongeluk is gegeven tijdens een beginnende zwangerschap, die om die reden afgebroken moet worden. Vac-

cinaties met tetanustoxoïd zijn in de tropen een routineonderdeel van de prenatale zorg, aangezien de hygiënische omstandigheden waaronder de baring soms plaatsvindt de kans op neonatale tetanus sterk kunnen vergroten. Uitgebreide informatie over vaccinatie tijdens de zwangerschap is te vinden op: www.cdc.gov/nip/publications/ACIP-list.htm.

Literatuur

- Anoniem. Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum. Utrecht/Alphen aan den Rijn: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Van Zuiden; 2002.
- Dumas AM, Groot CJ de (red.). Infectieziekten in de zwangerschap en bij de pasgeborene. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu; 1988.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Type 1 diabetic pregnancies are still at high risk for complications: outcome of a nationwide study. *BMJ* 2004;328:908-15.
- Heineman MJ et al. Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens. 6e dr. Maarssen: Elsevier; 2007.
- Hodjati H, Kazerooni T. Location of the appendix in the gravid patient: re-evaluation of the established concept. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81:245-7.
- Kal HB, Struikmans H. Zwangerschap en straling; samenvatting en conclusies van Publicatie 84 van de International Commission on Radiological Protection. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:299-303.
- Scott DA et al. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:11.
- Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008;336:211-5.