

2

Preconceptionele zorg

Preconceptionele zorg kan als volgt worden gedefinieerd: het geheel van maatregelen ter bevordering van de gezondheidstoestand van de zwangere en haar kind, dat om effectief te kunnen zijn bij voorkeur al start vóór de conceptie.

In dit hoofdstuk komen de verschillende onderdelen van preconceptionele zorg aan de orde:

- risico-inventarisatie
- gezondheidsbevorderende maatregelen
- counseling
- interventies.

2.1 Inleiding

De belangrijkste determinanten van perinatale mortaliteit en morbiditeit zijn aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en foetale groeivertraging. Opvallend is dat de daling van bijvoorbeeld de perinatale mortaliteit de laatste jaren stagneert. Voor veel van met deze determinanten verbonden risicofactoren ligt de oorzaak al in het begin van de zwangerschap of zelfs daarvoor. Een en ander nodigt uit tot een nadere bezinning over de organisatie van de zorg rondom zwangerschap en bevalling. Het kan zijn dat tijdens een groot deel van de periode waarin de embryogenese en de vroege aanleg van de placenta plaatsvinden, de aanstaande moeder nog niet weet dat ze daadwerkelijk zwanger is. Juist in deze periode zijn de foetus en de placenta het gevoeligst voor schadelijke invloeden en omstandigheden bij de moeder (bijvoorbeeld niet goed ingestelde glucosespiegels) alsook van buitenaf (bijvoorbeeld alcoholgebruik). Ook is juist in de eerste maanden van de zwangerschap, voor de foetus een kwetsbare periode, het aantal prenatale controles gering.

Om op dit terrein gezondheidswinst te kunnen boeken is het concept van de preconceptionele zorg ontstaan. De Gezondheidsraad heeft precon-

ceptionele zorg gedefinieerd als: het geheel van maatregelen ter bevordering van de gezondheidstoestand van de zwangere en haar kind, dat om effectief te kunnen zijn bij voorkeur al start vóór de conceptie. Getracht wordt het gezondheidsbevorderende gedrag al vóór de zwangerschap te beïnvloeden om bepaalde risico's te vermijden en zo de zwangerschapsuitkomsten voor moeder en kind te verbeteren. Preconceptionele zorg is dan een vorm van primaire preventie. Preconceptionele zorg heeft niet alleen betrekking op de moeder maar strekt zich ook uit tot de aanstaande vader. Daarbij gaat het dan niet alleen om eventueel aanwezige genetische risico's, maar ook om zijn levensstijl die van invloed is op zijn fertiliteit en het intra-uteriene milieu van het embryo.

Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat 80% van de niet-zwangeren informatie wenst ten aanzien van preventie van aangeboren afwijkingen.

Een kinderwensspreekuur waar vrouwen met hun partners informatie en advies kunnen krijgen

Voor dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van het door K. Boer, P.M. Steegers-Theunissen en E.A.P. Steegers geschreven hoofdstuk 'Pre-conception care', dat is verschenen in: Macklon NS, Greer IA, Steegers EAP (eds). Textbook of Periconceptional Medicine (pp. 23-40). Londen: Informa Healthcare; 2009.

2

over een gezonde voeding en leefstijl krijgt meer en meer ingang. Op basis van de medische gegevens van (familie van) de vrouw en haar partner wordt een eventueel verhoogd risico besproken.

Preconceptionele zorg bestaat uit verschillende onderdelen die hier afzonderlijk zullen worden besproken (paragrafen 2.2 tot en met 2.4). Waarschijnlijk heeft *iedere* vrouw die een zwangerschap overweegt belang bij preconceptionele zorg (programmatische preconceptionele zorg). Het is daarom dat preconceptionele risico-inventarisatie en advisering in het basisvoorzieningspakket van de ziektekostenverzekeraar thuishoort. Ook de partner wordt bij deze zorg betrokken. Ter illustratie van dit belang is het gegeven dat kinderen van vaders die roken vaker een congenitale afwijking hebben of worden geboren met een te licht geboortegewicht. De gezondheidsbevorderende adviezen kunnen gegeven worden door de huisarts of verloskundige. Wanneer op basis van de risico-inventarisatie gespecialiseerde zorg noodzakelijk lijkt, volgt overleg of verwijzing voor gespecialiseerd preconceptioneel advies (paragraaf 2.4) naar de gynaecoloog of klinisch geneticus.

2.2 Risico-inventarisatie

Risicofactoren die bestaan bij partners kunnen worden geïnventariseerd aan de hand van tabel 2.1. Dit kan ook met behulp van vragenlijsten, die inmiddels toegankelijk zijn via een internetsite (www.zwangerwijzer.nl). Veel zaken die tijdens de preconceptionele zorg ter sprake komen, worden ook besproken tijdens de prenatale zorg en komen als zodanig ook aan de orde in de hoofdstukken 4 en 9. In hoofdstuk 4 worden de prenatale screening en diagnostiek besproken.

Naar aanleiding van onderwerpen die ter sprake komen is nader onderzoek soms geïndiceerd, zoals bloedonderzoek. Te denken valt daarbij aan een bepaling van de resusfactor en/of de aanwezigheid van irregulaire antistoffen, hemoglobine- en hematocrietwaarden, schildklierfunctie, HIV, lues, rubella-antistoffen, toxoplasmose IgG, cytomegalovirus (CMV)-antistoffen, herpes simplexvirus (HSV)-antistoffen, humane parvo B19 IgG, glucose, screening op dragerschap voor sikkelcel-

ziekte, en als voorbeelden van een stofwisselingsziekte fenylketonurie en de ziekte van Tay-Sachs.

2.3 Gezondheidsbevorderende maatregelen

Gezondheidsbevorderende maatregelen houden niet alleen het vermijden van bepaald risicohoudend gedrag in, maar ook het voorkómen van bepaalde infecties, zoals herpes simplexvirusinfectie en toxoplasmose, het stimuleren van een goed voedingspatroon en het vermijden van risicovolle situaties op het werk. Een aantal specifieke voorbeelden zal hier besproken worden.

2.3.1 ROKEN

Roken is een van de belangrijkste risicofactoren voor perinatale morbiditeit en mortaliteit (paragraaf 4.5.2). Roken – ook passief meeroken – geeft een verhoogd risico op obstetrische complicaties. Meer dan 10% van de zwangeren in Nederland rookt; een percentage dat nauwelijks daalt ondanks intensieve campagnes. Zie voor de bespreking van de effecten van roken en ondersteuning bij stoppen met roken paragraaf 4.5.2. Van roken zijn ook nadelige langetermijn effecten bekend bij de kinderen van rokende ouders. Een hogere incidentie van astma, obesitas, neurologische ontwikkelingsachterstand en (soms minimale) gedragsproblematiek (hyperactiviteit en agressiviteit) zijn voorbeelden. Bij rokende (aanstaande) ouders wordt stoppen met roken nagestreefd, soms met behulp van nicotinepleisters of nicotinehoudende kauwgom, hoewel hierdoor het schadelijke nicotine niet geheel vermeden wordt. Het heeft de voorkeur een dergelijke behandeling te staken vlak voor of vroeg in de zwangerschap, hoewel niet roken het allerbelangrijkste blijft.

2.3.2 CAFEÏNE

Hoewel het bewijs moeilijk te leveren valt, lijkt er een verband te bestaan tussen een grotere cafeïne-intake per dag (meer dan 2 koppen) en miskraam (RR 2,2; 95% BI: 1,3-3,7); ook lijkt er een verband te zijn met intra-uteriene vruchtdood (RR 2,3; 95% BI: 1,2-4,4) bij het drinken van meer dan drie koppen koffie per dag (paragraaf 4.5.2). Hier speelt de interactie met bepaalde genetische fac-

Tabel 2.1 Preconceptionele anamnese	
<i>Medische voorgeschiedenis</i>	<i>Anamnese met betrekking tot infectieziekten</i>
- diabetes mellitus	- seksueel overdraagbare aandoening (soa), zoals: <ul style="list-style-type: none"> • herpes simplexvirusinfectie • <i>Chlamydia</i>-infectie • gonorroe • humaan papillomavirusinfectie
- schildklierproblematiek	- humaan parvovirus B19-infectie
- astma	- tuberculose
- hart- en vaatziekten	- HIV
- hoge bloeddruk	- virale hepatitis (A, B of C)
- diepe veneuze trombose	- beroepsgebonden blootstelling aan bloedproducten
- nierziekten	- bloedtransfusie
- systemische lupus erythematoses	- toxoplasmose (wel of geen katten)
- epilepsie	- vaccinatie tegen rubella
- hemoglobinopathie (zoals sikkelcelanemie)	
- psychiatrische aandoening	<i>Geneesmiddelengebruik</i>
- kwaadaardige aandoeningen	- voorgeschreven medicatie, nu en in het verleden
- seksueel geweld in de voorgeschiedenis	- zelfmedicatie, nu en in het verleden
	- DES-gebruik van moeder en partner
<i>Verloskundige voorgeschiedenis en voorgeschiedenis met betrekking tot infertiliteit</i>	
- afwijkingen aan de uterus en de cervix	<i>Familieanamnese</i>
- vrouwenbesnijdenis (paragraaf 4.4.1)	- congenitale afwijkingen/genetische problematiek
- twee of meer miskramen	- stofwisselingsziekten
- vroeggeboorte	- consanguiniteit
- intra-uteriene vruchtdood	- etnische achtergrond
- voorgaand kind met een geboortegewicht < 2.500 gram	- andere ziekten in de familie
- voorgaand kind met een intensive careopname (NICU)	
- voorgaand kind met een congenitale afwijking	<i>Levensstijl en intoxicaties/sociale achtergrond en teratogene invloeden</i>
- voorgaand kind met hemoglobinopathie	- alcoholgebruik (aantal glazen per dag)
	- roken (hoeveel sigaretten per dag)
<i>Voedingsanamnese</i>	- marihuana, cocaïne of ander druggebruik
- normale voedingspatroon	- blootstelling (thuis/op het werk) aan bepaalde chemicaliën
- vegetariër/veganist	- blootstelling aan straling (bijvoorbeeld röntgenonderzoek)
- veelvuldig snacks eten	- sportbeoefening (bijvoorbeeld risicovolle sporten)
- boulimia en anorexia nervosa	- sociaaleconomische omstandigheden
- speciaal dieethoudend	- leeftijd
- gebruik van vitaminesupplementen	- lengte en gewicht
- melkintolerantie	

2

toren een rol, bijvoorbeeld welke betrokken zijn bij de detoxificatie van cafeïne.

2.3.3 ALCOHOL

Alcoholgebruik is in Nederland wijdverbreid onder aanstaande ouders (zie ook paragraaf 9.12.1). Veel vrouwen stoppen direct met alcoholgebruik bij een positieve zwangerschapstest, maar in het vroege begin van de zwangerschap, als deze nog niet herkend is, komt het drinken van alcohol – ook van grotere hoeveelheden – ongetwijfeld veel voor. Aangenomen wordt dat 30-50% van de Nederlandse zwangeren tijdens de zwangerschap alcohol drinkt. Het foetaal alcoholyndroom (FAS) met kenmerkende gelaatsafwijkingen kan ontstaan bij het gebruik van meer dan zes eenheden per dag. Ook bij inname van kleinere hoeveelheden, zelfs van één glas per dag, kunnen psychotore ontwikkelingsstoornissen bij de foetus voorkomen. Ook is het risico op congenitale malformatie, zoals een gehemeltespleet en nierafwijkingen, groter. Een deel van de effecten wordt mede verklaard door andere risicofactoren; het gebruik van alcohol gaat immers vaak samen met ander ongezond gedrag zoals slechte voedingsgewoonten en roken en met vitaminedeficiënties. De Gezondheidsraad heeft het gebruik van alcohol rondom de conceptie, tijdens zwangerschap en lactatie afgeraden. Het is van belang preconceptioneel het gebruik van alcohol te ontraden. Bovendien is het belangrijk tijdens de zwangerschap alcoholgebruik regelmatig ter sprake te brengen. Medicamenteuze behandeling van alcoholisme met disulfiram tijdens het eerste trimester is gecontra-indiceerd.

2.3.4 DRUGGEBRUIK

Druggebruik komt vaker voor onder zwangeren met een lagere sociaaleconomische status (zie ook paragraaf 9.12.1). Het is belangrijk bij preconceptionele advisering het druggebruik – zowel van de zwangere als haar partner – tijdens de zwangerschap, maar ook zeker daarna, vanwege de opvoedingsomstandigheden van het kind, aan de orde te brengen. Borstvoeding door een aan harddrugs verslaafde moeder is gecontra-indiceerd.

– *Heroïne en methadon* geven geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen; wel is er een ver-

hoogd risico op intra-uteriene groeivertraging (met name bij heroïne: RR 4,6), vroeggeboorte, perinatale sterfte en gedragsstoornissen bij de neonat (hyperactiviteit). Het is belangrijk tijdens de zwangerschap een inventarisatie te maken van de sociale omgeving van de verslaafde zwangere en haar zo veel mogelijk ondersteuning te bieden. Deelname aan een methadonprogramma is wenselijk. Detoxificatie wordt afgeraden in het eerste trimester en kan eventueel geschieden, hoewel niet strikt noodzakelijk, in het tweede trimester onder strikte begeleiding. Een neonataal abstinentiesyndroom (NAS) komt voor bij 12-90% van de neonaten, vooral als het methadongebruik meer dan 40 mg/dag is geweest. NAS is ernstiger na gebruik van heroïne. Neonatale opname bij antenataal gebruik van opiaten is aangewezen.

- *Cocaine* heeft vooral ook een maternaal risico, zoals een cerebrovasculair accident (veelal op basis van een onderliggende vasculaire malformatie), hypertensie, pre-eclampsie, insult en longoedeem. Het risico op een vroeggeboorte en specifiek van een solutio placentae is verhoogd. Er wordt ook een scala van congenitale misvormingen geassocieerd met cocainegebruik, zoals afwijkingen aan de tractus urogenitalis, cardiale malformaties, afwijkingen aan de tractus digestivus en deformaties van de extremiteiten. Deze associaties en ook een toename van afwijkende gedragsmatige aspecten worden niet bevestigd in een meta-analyse waar ook gecorrigeerd is voor belangrijke achtergrondvariabelen.
- Omdat de veiligheid van *marihuana*gebruik tijdens de zwangerschap nooit is aangetoond, wordt het gebruik hiervan voor of tijdens de zwangerschap ontraden. Waarschijnlijk is echter het stoppen van sigaretten roken veel belangrijker.
- Over andere stoffen zoals *LSD, paddo's en ecstasy (amfetamines)* bestaat veel onduidelijkheid. Het gebruik vroeg in de zwangerschap vormt geen reden voor abortus; er is geen groot risico op aangeboren afwijkingen. Het gebruik tijdens de zwangerschap wordt echter sterk ontraden.

2.3.5 EETSTOORNISSEN

Gegevens over de effecten van *anorexia en boulimia nervosa* op zwangerschapsuitkomsten zijn beperkt. Er zijn aanwijzingen dat hyperemesis gravidarum en een laag geboortegewicht meer voorkomen bij deze patiënten. Interventie door een diëtiste of een psychotherapeut al voor de zwangerschap, soms met medicamenteuze ondersteuning, is aangewezen. Naast standaard foliumzuur is het adviseren van een multivitaminepreparaat belangrijk.

Obesitas, gedefinieerd als een BMI > 30, is een snel groeiend gezondheidsprobleem. In Nederland varieert de prevalentie – afhankelijk van de regio – tussen de 6,5% en 15,5%. De BMI wordt berekend op het preconceptionele gewicht of het gewicht bij de eerste zwangerschapscontrole. Obesitas wordt geassocieerd met een groot scala aan reproductieve problemen, zoals een hogere incidentie van miskramen (in verschillende studies varieert het RR tussen 1,6 en 6,4). Ook het risico op een kind met spina bifida of een andere congenitale afwijking (hartafwijkingen) is verhoogd. Daarnaast worden door de slechtere kwaliteit van de echografische beeldvorming ook afwijkingen gemist. Andere complicaties waarop het risico is verhoogd bij een BMI > 30 zijn diabetes gravidarum (RR 3,6; 95% BI 3,3-4,0); preeclampsie (RR 2,2; 95% BI 1,9-2,5); inleiding van de partus (RR 1,7; 95% BI 1,6-1,8); spoedsectio (RR 1,8; 95% BI 1,7-1,9); fluxus post partum (RR 1,16; 95% BI 1,12-1,21); wondinfectie (RR 2,2; 95% BI 1,9-2,6); geboortegewicht > P90 (RR 2,4; 95% BI 2,2-2,5) en intra-uteriene vruchtdood (RR 1,4; 95% BI 1,1-1,7). Veel van de complicaties kunnen worden verklaard door een trager geboorteprocess, inadequate weeën, macrosomie en een toegenomen vetdepositie, ook in het kleine bekken. Ook is de incidentie van een serotiene partus en tromboembolische processen verhoogd. Macrosomie is een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van een schouderdystocie, asfyxie en perinatale sterfte. Foetale groeivertraging komt ook frequenter voor, terwijl het uitwendig onderzoek door de obesitas bemoeilijkt is. Een echografische groeicurve bijhouden is raadzaam. Zowel regionale alsook algehele anesthesie gaat gepaard met meer problemen, in technisch opzicht, zoals plaatsen van het blok, dan wel de intubatie. Daarnaast is de zwangere moeilijker van de bea-

deming af te krijgen in de postoperatieve periode. Een anesthesiologisch consult is aangewezen bij degenen met een BMI > 35 bij een zwangerschapsduur van ongeveer 30 weken. Bij een BMI > 30 is afvallen vóór de zwangerschap, met hulp van een diëtiste, raadzaam. In een fase van snelle gewichtsreductie wordt het afgeraden zwanger te raken. Extra inspanning, speciaal aerobics, is niet gecontra-indiceerd. Chirurgische interventies voor de zwangerschap (bariatrische chirurgie: jejunum-ileocale bypass of het plaatsen van een maagband) worden momenteel dikwijls toegepast. Van vooral de laatste zijn gunstige effecten beschreven op de zwangerschapsuitkomsten. Behalve foliumzuur dienen bij deze geopereerde patiënten specifiek andere vitaminen (vooral vitamine B12, maar ook ijzer en calcium) gecontroleerd dan wel gesuppleerd te worden. Borstvoeding is sterk aan te raden. Dat is gunstig voor de moeder door een positief effect op de gewichtsreductie en het helpt bij het voorkómen van adipositas bij het kind.

2.3.6 VOEDING

Insufficiënte voeding, calorisch maar vooral ook qua samenstelling van vitaminen en sporenelementen, in de periode voor de zwangerschap is een risicofactor voor bepaalde aangeboren afwijkingen (bijvoorbeeld gehemeltespheet) en placenta-insufficiëntie. Bij zwangeren die vaak fast-foodproducten of kant-en-klaarmaaltijden eten, kan periconceptioneel al duidelijk sprake zijn van vitaminedeficiëntie. De bekendste is deficiëntie van *foliumzuur* (vitamine B11). Foliumzuurdeficiëntie is geassocieerd met neuralebuisdefecten, anencefalie, encefalokèle, spina bifida, maar ook met lip/gehemeltespheet, hartafwijkingen en omfalokèle. Daarom adviseert de Gezondheidsraad de normale populatie de foliumzuurintake te verhogen van vier weken vóór tot acht weken na de conceptie. Dit kan door aanpassing van het voedingspatroon of door het gebruik van foliumzuurtabletten (0,4-0,5 mg/dag). Aan de groep patiënten met een mogelijk verhoogd risico, zoals bij gebruik van anticonvulsieve medicatie, diabetes mellitus of een familielid met een neuralebuisdefect, wordt dezelfde dosering voorgeschreven. Patiënten met een duidelijk verhoogd risico worden geadviseerd in dezelfde periode 5 mg/dag te gebruiken. Dat is het geval wanneer de vrouw

2

zelf een neuralebuisdefect heeft of eerder een kind heeft gehad met eenzelfde defect.

Goed foliumzuurgebruik in Nederland

In Nederland wordt een incidentie van neuralebuisdefecten van ongeveer 400 per jaar aangehouden. Door juist foliumzuurgebruik wordt een mogelijke risicoreductie verondersteld van 72% bij zwangeren met een eerder kind met een neuralebuisdefect en van 60% bij zwangeren met een onbelaste voorgeschiedenis. Het merendeel van de Nederlandse zwangeren (81%) is op de hoogte van het foliumzuuradvies van de Gezondheidsraad. Iets meer dan de helft (54%) van de zwangeren gebruikt daadwerkelijk foliumzuur tijdens de zwangerschap, maar slechts 21% gebruikt het ook werkelijk tijdens de aanbevolen periode. Het is belangrijk in een systeem van programmatische preconceptionele zorg het vroeg starten te benadrukken, bijvoorbeeld direct in aansluiting op het staken van de anticonceptie.

Vitamine A-deficiëntie komt in ons land (vrijwel) niet voor. Zwangeren worden geadviseerd geen voedingssupplementen te gebruiken die vitamine A bevatten. Hypervitaminose A, door een intake van meer dan 10.000-50.000 IU per dag, heeft een teratogeen effect op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel van het kind.

Zink is een belangrijk sporenelement voor veel metabole processen; deficiëntie lijkt bij een goede voeding onwaarschijnlijk.

2.3.7 STRALING

Vrouwen die beroepsmatig in aanraking komen met ioniserende straling (zie ook paragraaf 9.12.3), dienen ervan op de hoogte te zijn dat deze straling, afhankelijk van de dosis en het moment van blootstelling in de zwangerschap, biologische, cytogenetische schade kan veroorzaken. Vooral preconceptioneel en in het eerste trimester is straling in hoge dosis geassocieerd met congenitale en soms letale afwijkingen en foetale groeivertraging. In overleg met de bedrijfsarts zullen aanpassende maatregelen getroffen worden voor de zwangere die in haar werk geconfronteerd wordt met blootstelling aan straling.

Ook in de eigen en natuurlijke omgeving komen geringe hoeveelheden niet schadelijke ioni-

serende straling voor. Het gaat daarbij om de straling van beeldschermen en tijdens verblijf in de bergen of in het vliegtuig. *Ultrageluidgolven* met lage energieniveaus (zoals gebruikt bij echografie), straling van de magnetron, oven, radar en diathermie zijn onschadelijk.

2.3.8 INFECTIEZIEKTEN

Een goede anamnese over vaccinaties en eerdere infecties (zie ook paragraaf 9.3) is belangrijk in iedere preventieve strategie. Voor veel aandoeningen kan de immuniteit bepaald worden. Voorlichting om infecties als toxoplasmose en listeriosis te voorkomen (primaire preventie) en het voorkomen van infectie van de neonaat bij dragerschap of besmetting (secundaire preventie), maken deel uit van preconceptionele zorg. In tegenstelling tot bijvoorbeeld in Frankrijk is het in ons land niet gebruikelijk om de aanwezigheid van beschermende IgG-antilichamen tegen *Toxoplasma gondii* en cytomegalovirus (CMV) te bepalen voor of tijdens de zwangerschap. Veel infecties zoals varicella, rubella, HSV, tuberculose, CMV, humaan parvovirus B19 en toxoplasmose zullen na een primo-infectie in principe leiden tot een levenslange beschermende immuniteit. CMV komt vooral voor bij vrouwen die omgaan met kleine kinderen (kleuterleidsters, verpleegkundigen) en in contact komen met urine en feces. Het advies om een goede hygiëne te onderhouden en de handen veelvuldig te wassen is voldoende. Voor *toxoplasmose* is er geen advies om te screenen in de zwangerschap, maar worden hygiënische maatregelen al preconceptioneel gestart ter voorkoming van een infectie.

Bij een immuungecompromitteerde patiënt, bijvoorbeeld bij besmetting met HIV en bij chemotherapie en immuuntherapie na een niertransplantatie, kan echter wel een reactivatie optreden. Berucht zijn in dit verband tuberculose, CMV en toxoplasmose en HSV. Sommige infecties, zoals HIV, hepatitis B en C en groep-B-streptokokken (GBS) kunnen resulteren in dragerschap. Lues, listeria en gonorrhoe geven nooit een beschermende immuniteit. Re-infectie kan resulteren in infectie bij de foetus of neonaat.

Voor *rubella* geldt een strategie waarbij iedere vrouw al op jonge leeftijd gevaccineerd is. Mocht dit niet gebeurd zijn, dan dient dit in ieder geval voor de zwangerschap te gebeuren. Daarna wordt

aanbevolen drie maanden te wachten met zwanger worden. Indien een van de partners drager is van hepatitis B, wordt geadviseerd de andere partner te vaccineren. Is de zwangere hepatitis B-positief, dan wordt de neonat direct post partum tegelijk eerst passief met immunglobulines geïmmuniseerd en daarna actief gevaccineerd. Infectie van de foetus met *Listeria* wordt onder andere voorkomen door het niet gebruiken van rauwe melk(producten). Ten aanzien van het voorkomen van een infectie met het humaan parvovirus B19, GBS en HSV zijn geen specifieke preconceptionele adviezen te geven omdat een infectie niet te voorkómen is.

Primaire infectie met herpes simplexvirus (HSV-1/HSV-2) tijdens de zwangerschap

HSV-infecties werden vroeger onderscheiden in type 1 (labialis) en type 2 (genitalis). Omdat de locatie waar de infectie zich bevindt niets zegt over het type en ook de consequenties niet verschillend zijn, is dit onderscheid vervallen. Een kind kan alleen maar een neonatale herpesinfectie krijgen als de moeder geen typespecifieke antistoffen tegen HSV heeft en het tijdens de bevalling in aanraking komt met het virus. Dat is het geval als de moeder een primo-infectie met het HSV heeft in het baringskanaal zes weken voor de bevalling. De kans op een infectie is dan ten minste tienmaal hoger dan de kans bij vrouwen met een infectie eerder in de zwangerschap of bij vrouwen die een herpes recidiefinfectie krijgen.

Uit onderzoek uitgevoerd onder een grote groep zwangeren is gebleken dat ongeveer 83% van de zwangeren seronegatief is voor één of beide HSV-typen. Dat betekent dat deze zwangeren een primo-infectie tijdens de zwangerschap kunnen krijgen. Ongeveer 2,0% van de seronegatieve zwangeren ondergaat tijdens de zwangerschap een seroconversie en gaat antistoffen tegen HSV maken. Geen van deze patiënten kreeg een kind met een neonatale herpesinfectie. Van de negen vrouwen met een seroconversie vlak vóór de bevalling kregen er vier een kind met een neonatale herpes neonatorum, waarvan één kind overleed en één kind ernstige neurologische schade opliep.

De incidentie in Nederland van herpes neonatorum is 1: 35.000 levendgeborenen. De ziekte manifesteert zich door oog- of huidafwijkingen, maar ook kan er een gedissemineerde ziekte zijn en/of een encefali-

tis. De gevolgen zijn soms ernstig, zoals neurologische afwijkingen en sterfte.

Routinematig screenen op HSV-antistoffen in Nederland om daarmee de ongeveer 3.000 zwangeren bij wie een seroconversie optreedt op te sporen, lijkt niet zinvol. Als beleid is nu geformuleerd dat indien een zwangere niet weet of ze ooit een herpeslaesie heeft gehad maar haar partner wel, serologisch onderzoek op HSV aangewezen is. Blijken er tijdens de huidige zwangerschap geen antilichamen tegen HSV aantoonbaar, dan zijn adviezen aangeraaden om een infectie te voorkómen, zeker als deze zou optreden rond de uitgerekende periode. Het gebruik van een condoom is dan zeer effectief. Zijn er genitale herpeslaesies opgetreden zes weken voor de bevalling bij een seronegatieve zwangere, dan is een sectio geïndiceerd. Bij een recidief bij een zwangerschapsduur vanaf 36 weken kan volstaan worden met het afplakken van de laesie (of bedekken met Betadine jodium). Dat voorkomt een actieve laesie rondom de partus en daarmee vervalt ook de sectio-indicatie.

2.4 Counseling

Sommige patiënten kunnen voordeel hebben van gerichte en soms meer gespecialiseerd preconceptioneel counselings advies (=PCA) indien er een overduidelijk verhoogd risico is op een niet-optimale zwangerschapsuitkomst, zoals patiënten met een ernstige obstetrische voorgeschiedenis (pre-eclampsie), chronische ziekten (diabetes mellitus, hypertensie, nierziekten), aangeboren afwijkingen bij de moeder (congenitaal hartdefect), orgaantransplantatie in de voorgeschiedenis en gebruik van specifieke medicatie. Ook echtparen met een verhoogd risico op een kind met een genetische aandoening of een verhoogd risico – hoe minimaal ook – op een herhaling van een foetus met een congenitale afwijking, hebben baat bij PCA. Dat geldt ook in sommige specifieke situaties, bijvoorbeeld bij consanguiniteit en dragerschap van een hemoglobinopathie. Preconceptionele advisering is effectief gebleken bij vrouwen met diabetes, (essentiële) hypertensie en bij vrouwen die roken en geneesmiddelen gebruiken. Specifieke voorbeelden komen aan de orde in de paragrafen 2.4.1 tot en met 2.4.3.

2.4.1 DIABETES MELLITUS

Bij vrouwen met diabetes mellitus is het risico op een kind met een congenitale afwijking verhoogd met een factor 3-4 (zie ook paragraaf 9.4). Het betreft voornamelijk afwijkingen aan het cardiovasculaire systeem, het centraal zenuwstelsel, aan de nieren en skeletafwijkingen. Bekend is dat deze afwijkingen ontstaan in de eerste zes weken na de conceptie en rechtstreeks gerelateerd zijn aan de glucose-instelling ten tijde van de conceptie en de periode die hier direct op aansluit. Het is daarom van groot belang om bij de diabetespatiënt met een zwangerschapswens te streven naar optimale suikerspiegels ruim voor de periode dat patiënte daadwerkelijk zwanger wordt. Bij een incidentie in de gehele populatie van aangeboren afwijkingen rond 5%, wordt bij een populatie slecht ingestelde patiënten met diabetes mellitus een veel hogere incidentie van aangeboren afwijkingen gevonden, ongeveer 20-25%. Opmerkelijk is dat bij een vrouw met een goed ingestelde diabetes mellitus (glucosewaarden tussen 3,0 mmol/l en 7,0 mmol/l en een HbA1c < 8,0%) dit risico weer gelijk is aan het populatierisico (tabel 2.2).

Tabel 2.2 Het risico op een congenitale afwijking bij de neonaat in relatie tot de HbA1c-waarde

HbA1C	Risico op een congenitale afwijking (%)
< 8,0%	3-4
8,0% < x < 10,0%	14
> 10,0%	28

De effectiviteit van preconceptionele zorg bij diabetespatiënten kon in onderzoek worden aangetoond. Bij patiënten die preconceptionele zorg kregen was de incidentie van ernstige congenitale afwijkingen 1,6%; een factor 4 lager dan in de groep met routine perinatale zorg. Dit kwam ook tot uiting in een viermaal lagere perinatale sterfte in de groep met preconceptionele zorg.

2.4.2 EPILEPSIE

Bij vrouwen die lijden aan epilepsie wordt geen verhoogde perinatale sterfte gevonden; wel is er een verhoogde incidentie (5,7%) ten opzichte van

de normale populatie (2,2 %) van kinderen met *ernstige* aangeboren afwijkingen (OR 2,7; 95% BI 1,5-4), vooral lipspleet (OR 12) en hypospadie (OR 10). Uit onderzoek blijkt dat dit verhoogde risico alleen geldt voor de groep vrouwen die in het algemeen anti-epileptica gebruiken. Nader onderzoek laat zien dat het risico vooral verhoogd is bij gebruik van twee of meer medicamenten (OR 4,1; 95% BI 1,7-8,5) of bij het gebruik van fenobarbital of fenytoïne (OR 3,5-4,0). Bij het gebruik van carbamazepine werd het laagste risico op een congenitale afwijking gevonden (OR 0,5; 95% BI 0,1-1,3).

In het PCA kan besproken worden om te streven naar allereerst monotherapie, met bij voorkeur carbamazepine, omdat met die strategie het risico op congenitale afwijkingen het laagst is. Het is echter van groot belang dat de zwangere aanvalsvrij is; mocht dit niet lukken met carbamazepine monotherapie, dan is uitbreiding van de medicatie wenselijk. Ook al omdat het risico op een congenitale afwijking in een populatie zwangeren zonder insulinen niet verhoogd is: incidentie 1,6%; (OR 0,7; 95% BI 0,02-4,0).

2.4.3 VROEGGEBOORTE IN DE VOORGESCHIEDENIS

Het kan voor een niet-zwangere en haar partner belangrijk zijn te weten wat het herhalingsrisico op een vroeggeboorte is als zij dat in hun vorige zwangerschap meegemaakt hebben. Bij vroeggeboorte van een eenling tussen de 24 en 35 weken in de voorgeschiedenis is er een bijna zesmaal verhoogde kans op een volgende vroeggeboorte (OR=5,6; 95% BI: 4,5-7,0). Betrof de vroeggeboorte in de voorgeschiedenis een *meerling*, dan is er geen verhoogde kans op een volgende vroeggeboorte (OR=1,9; 95% BI: 0,5-8,1). De risico's zijn groter als de eerdere vroeggeboorte bij een kortere zwangerschapsduur optrad en zijn ook groter als de eerdere vroeggeboorte gepaard ging met gebroken vliezen. RR is 2,0 wanneer de preterme partus na 33 weken optrad. Heeft een vrouw een eenmalige vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, dan is het herhalingsrisico 16%. Heeft het zich echter tweemaal voorgedaan, dan is het herhalingsrisico 41%. Dit percentage stijgt zelfs tot 67 indien het zich driemaal heeft voorgedaan. Deze getallen zijn van belang in het counselingsgesprek. Ze kunnen worden gebruikt om bij patiënten met

een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, zeker indien dit een eenlingzwangerschap betrof, een begeleidingstraject in te zetten.

2.5 Voorbeelden van interventies

Zoals besproken zijn voorbeelden van een preconceptionele interventie het starten van foliumzuurgebruik of het geven van een rubellavaccinatie voor de zwangerschap. Ook het stoppen met roken, het bereiken van een gewichtsreductie en het verbeteren van het voedingspatroon zijn belangrijke interventies.

2.5.1 GEBRUIK VAN MOGELIJK TERATOGENE MEDICATIE

Soms is er bij geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap sprake van een dilemma omdat de moeder behandeld moet worden, terwijl de medicatie bij gebruik tijdens de zwangerschap een mogelijk verhoogd risico geeft op afwijkingen bij de foetus (tabel 2.3). Als voorbeeld hiervan geldt het gebruik van valproïnezuur bij een patiënte met epilepsie, waarvan het gebruik in de zwangerschap onder andere kan leiden tot neuralebuisdefecten. Vaak is het echter mogelijk om al vóór de zwangerschap medicamenten met een potentieel of bewezen teratogene werking te vervangen door veiliger medicatie.

Helaas is van veel geneesmiddelen onvoldoende bekend over de mogelijke effecten op de zwangerschap en daarmee is ook het geven van een goed advies vaak moeilijk. Het nut van het gebruik van het geneesmiddel voor de aanstaande moeder dient in zo'n geval afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor de ongeborene. Indien mogelijk dient medicatie gebruikt te worden waarmee ruime ervaring is opgedaan en waarvoor tot nu toe geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op nadelige effecten voor het ongeboren kind.

Voor informatie kan de Teratologie Informatie Service van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) geraadpleegd worden.

Sommige middelen geven geen verhoogd risico op structurele afwijkingen, maar kunnen wel andere nadelige effecten geven (tabel 2.4). Dit wor-

Tabel 2.3 Geneesmiddelen met een potentieel risico op aangeboren afwijkingen	
geneesmiddel	structurele afwijkingen
ACE-remmers, angiotensine II-antagonist	foetale en neonatale nierinsufficiëntie; oligo/anhydramnion; dysmorfologie (o.a. afwijkende schedelossificatie); longhypoplasie; foetale en neonatale sterfte
coumarines (acenocoumarol, fenprocoumon)	skeletafwijkingen (m.n. chondrodysplasie, nasale hypoplasie); czs-afwijkingen; oogafwijkingen; gehoorschade; mentale retardatie
carbamazepine	czs-afwijkingen met name neuraalbusdefecten; cardiovasculaire afwijkingen; gelaatsafwijkingen;
cyclofosfamide	ledemaatafwijkingen; craniofaciale afwijkingen
danazol	masculinisatie van de vrouwelijke foetus
di-ethylstilbestrol	vaginacarcinoom; urogenitale defecten; mannelijke infertiliteit
fenytoïne	hartafwijkingen; craniofaciale afwijkingen; hypoplasie van vingers/tenen; afwijkingen van externe genitaliën; verminderd IQ
kinine	oorafwijkingen
lithium	Ebstein-anomalie
methothrexaat	afwijking czs; ledemaatafwijkingen; gelaatsafwijkingen; verstoring in de schedelontwikkeling; intra-uteriene groeivertraging
misoprostol	ledemaatafwijkingen; Moebius-sequentie (paralyse n. VI en n. VII)
retinoïdederivaten (isotretinoïne, acitretine)	czs-afwijkingen; craniofaciale afwijkingen; cardiovasculaire afwijkingen; mentale retardatie
tetracyclines	afwijkingen aan tanden (glazuur) en botten
thalidomide	ledemaatafwijkingen; craniofaciale afwijkingen; czs-afwijkingen en andere orgaanafwijkingen; mentale retardatie
thyreostatica (thiamazol, carbimazol)	aplasia cutis; andere afwijkingen
valproïnezuur	czs-afwijkingen, met name neuralebuisdefecten; craniofaciale afwijkingen; hypospadie; hartafwijkingen; ledemaatafwijkingen; ontwikkelingsstoornissen; autisme

Bron: Commentaren Medicatiebewaking 2008/2009.

2

den functionele of farmacologische effecten genoemd. Deze effecten treden op bij gebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Voorbeelden zijn effect op het foetale hartritme, neonatale onthoudingsverschijnselen, neonatale hypoglykemieën. Dit kan variëren van een heel mild reversibel tot een zeer ernstig hoewel nog steeds reversibel effect. In sommige gevallen kan het effect echter irreversibel zijn. Of een middel met farmacologisch effect gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap hangt af van de ernst van het effect. Voor het ene middel geldt dat het voldoende is om de zwangerschap goed te controleren op deze effecten, terwijl andere middelen absoluut zijn gecontra-indiceerd (NSAID's in tweede helft zwangerschap, ACE-remmers).

Literatuur

- Addis A et al. Fetal effect of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001;15:341-69.
- Bloom SL et al. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gyn* 2001;98:379-85.
- Boer K, Steegers-Theunissen PM, Steegers EAP. Pre-conception care. In: Macklon NS, Greer IA, Steegers EAP (eds). *Textbook of Periconceptional Medicine* (pp. 23-40). London: Informa Healthcare; 2009. ISBN-13:978-0-415-45892-4.
- Brown ZA et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
- Commentaren Medicatiebewaking 2008/2009. *Pharmacom/Medicom*. Houten Health Base; 2008.
- Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005. Publicatienr. 2004/22.
- Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007. Publicatienr. 2007/19.
- Gupta R et al. Genital herpes. *Lancet* 2007;370:2127-37.
- Jonge A de. Standpunt preconceptiezorg. Bilthoven: KNOV; 2005.
- Schrim E et al. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:182-8.
- Sebire NJ. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175-82.
- Testa M et al. The effects of prenatal alcohol exposure on infant on infant mental development: a meta-analytic review. *Alcohol* 2003;38:295-304.
- Weerd S de, Steegers EAP. The past en present practices and continuing controversies fo preconception care. *Community Genetics* 2002;5:50-60.
- Wildschut HIJ et al. Preconceptiezorg: een onlosmakelijk onderdeel van de zorg voor moeder en kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1326-30.

Tabel 2.4 Voorbeelden van geneesmiddelen met een potentieel farmacologisch effect bij gebruik in de zwangerschap

<i>geneesmiddel</i>	<i>farmacologisch effect</i>
aminoglycosiden (parenteraal)	oto- en nefrotoxisch
amiodaron	foetale en neonatale hypothyreoïdie en/of struma; foetale bradycardie
anticholinergica	meconium ileus bij de neonat
bètablokkers	neonatale bradycardie, hypotensie, hypoglykemie
chlooramfenicol	grey-baby syndrome
jodiumbevattende middelen	foetale en neonatale hypothyreoïdie en/of struma
NSAID's (prostaglandinesynthetaseremmers)	vervroegd vernauwen van de ductus arteriosus; necrotiserende enterocolitis
opioiden	neonatale ademhalingsdepressie
orale antidiabetica	neonatale hypoglykemie
psychofarmaca (o.a. SSRI's; tricyclische antidepressiva)	neonatale onttrekkingsverschijnselen
psychofarmaca: antipsychotica	neonatale onttrekkingsverschijnselen; extrapiramidale verschijnselen
psychofarmaca: benzodiazepines	neonatale onttrekkingsverschijnselen; floppy-infant syndrome
thyreostatica (propylthiouracil en methimazol)	foetale en neonatale hypothyreoïdie en/of struma
tetracycline	afwijkingen aan tanden (glazuur) en botten

Commentaren Medicatiebewaking 2008/2009.

www.erfocentrum.nl
www.rivm.nl
www.zwangerwijzer.nl
www.knov.nl