

VVOG – VWV CONSENSUS

11.10.2003

Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap

Subcommissie

- coördinator: Yves Jacquemyn, U Antwerpen
- VWV-voorzitter: Geert Page, RZ Jan Yperman, Ieper - Poperinge
- coauteurs: Geert Debruyne, AZ St.-Lucas, Gent, Paul Defoort, U Gent, Gilbert Donders, AZ H.-Hart, Tienen, Walter Foulon, VU Brussel en Myriam Hanssens, KU Leuven

¹ Gebruikte afkortingen:

AFI: amniotic fluid index, AFLP: acute fatty liver pregnancy, ALT: alanineaminotransferase (=SGPT), AST: aspartaataminotransferase (=SGOT),
BD: bloeddruk, BFP: biofysisch profiel, BMI: body mass index, DBD: diastolische bloeddruk, FDP: fibrinedegradatieproducten,
HUS: hemolytisch uremisch syndroom; IUGR: intra-uteriene groeirestrictie, LDH: lactaatdehydrogenase, PE: pre-eclampsie,
PT: prothrombinetijd, RBC: rode bloedcellen, SBD: systolische bloeddruk, TTP: thrombotische thrombocytopenische purpura

Hypertensieve aandoeningen komen voor in 6 tot 8 % van de zwangerschappen en leveren een significante bijdrage aan de neonatale en maternelle morbiditeit en mortaliteit (10, 17). Onder de hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap is pre-eclampsie (al dan niet gesuperponeerd op chronische hypertensie) de meest belangrijke.

1. Instructies voor het correct meten van de BD (10, 17):

1.1

De BD wordt gemeten met de zwangere in een comfortabele zittende houding of in linker laterale zijligging. Let op dat de arm ondersteund is op de hoogte van het hart en niet wordt afgesnoerd door spannende kleding. Men mag geen tabak of cafeïne gebruikt hebben 30 minuten voor de meting.

1.2

De kwikspgymomanometer is nog steeds het referentietoestel, alhoewel het gebruik hiervan door de Europese Gemeenschap verboden is. Aneroïde spgymomanometers moeten elke 6 maanden geijkt worden. Automatisch toestellen gebaseerd op auscultatorische of oscillometrische principes, kunnen vooral bij extreme bloeddrukwaarden vals negatieve (dus te lage) metingen geven; manuele controle is dan aangewezen. Niet alle automatische bloeddrukmeters zijn gevalideerd in de zwangerschap.

1.3

De cuffgrootte moet worden aangepast: voor een arm-omtrek van 33 cm of minder wordt een “standaard cuff” gebruikt; doch voor armen met grotere omtrek wordt een aangepaste cuff gebruikt: de blaas van de cuff moet minstens 80% van de arm-omtrek bedekken.

1.4

De SBD wordt palpatoir geschat ter hoogte van de arteria brachialis, waarna de cuff tot 20 mmHg erboven wordt opgeblazen; de cuff laat men vervolgens traag (met 2 -3mmHg / seconde) leeglopen.

1.5

SBD en DBD worden op een nauwkeurigheid van 2 mmHg afgelezen zonder af te ronden, de DBD op het punt van het verdwijnen van het geruis (Korotkoff V). Het punt van het dof worden van het geluid (‘muffling of sound’, Korotkoff IV) wordt enkel gebruikt als de vijfde Korotkofftoon afwezig is.

1.6

Ideaal wordt tijdens de eerste antenatale consultatie de BD aan de beide armen gemeten en, zo er geen verschil wordt genoteerd, wordt de BD verder ter hoogte van de rechter arm genomen. Zo

rechts en links een verschillende BD worden geobserveerd, is bijkomend cardiovasculair onderzoek vereist. Intermittente bloeddrukregistratie kan soms nuttig zijn.

- 1 in relaxe omstandigheden; vermijd vena cava compressie;
de arm is ondersteund op het niveau van het hart
- 2 geen spannende kledij; cuff moet zonodig aangepast (80% arm-omtrek)
- 3 ken uw toestel; laat het op gepaste tijden ijken
- 4 lees op 2 mmHg nauwkeurig

2 Classificatie

Er wordt een onderverdeling gemaakt in (1,2):

- Chronische hypertensie
- Pre-eclampsie / eclampsie
- Pre-eclampsie gesuperponeerd op chronische hypertensie
- Zwangerschapshypertensie

2.1. Chronische hypertensie:

Dit is hypertensie die bestaat vóór de 20^{ste} week van de zwangerschap. Hiervoor wordt als grens aangenomen een systolische bloeddruk groter of gelijk aan 140 mmHg, diastolische groter of gelijk aan 90 mmHg. Hypertensie die aanwezig blijft tot 12 weken na de bevalling wordt eveneens als chronische hypertensie aanzien (1, 10).

2.2.1. Pre-eclampsie:

Deze diagnose wordt meestal gesteld na de 20^{ste} zwangerschapsweek (vroeger in geval van trofoblastziekte). Het betreft een verhoging van de bloeddruk gedefinieerd als systolisch meer dan 140 mmHg of diastolisch meer dan 90 mmHg bij een tevoren normotensieve vrouw. Vroeger gebruikte criteria zoals een stijging van 30 mmHg systolisch of 15 mmHg diastolisch worden niet langer als definitie weerhouden (2, 10).

Tegelijkertijd dient één van de volgende nieuw opgetreden tekenen aanwezig te zijn:

1. proteïnurie: gedefinieerd als ten minste 0,3 gr proteïne in een 24-uurs urinecollectie. Meestal stemt dit overeen met een concentratie van ten minste 30 mg/dl of ten minste 1 kruisje positief op

dipstick van een midstream urinestaal. De dosage op een 24-uurs urinecollectie verdient de voorkeur.

In verband met de dipstick test dient te worden weerhouden:

- Resultaat van +1 wordt als een positieve test beschouwd.
- Vals negatief: bij verdunde urine
- Vals positief: bij alkalische urine (eventueel aanzuren met citraat), urineweginfectie en contaminatie met chloorhexidine, ammonia of vaginale afscheiding

2. renaal falen: oligurie (< 30 ml/uur) of serumcreatinine > / = 0,9 mg/dl (0,09 mmol/l)

3. leverfunctiestoornissen: gestoorde levertesten, epigastrische pijn of pijn ter hoogte van het rechter hypochonder

4. neurologische symptomen: convulsies, hyperreflexie, scotomen, persisterende hoofdpijn

5. hematologische veranderingen: thrombocytopenie, diffuse intravasculaire coagulatie, hemolyse

6. intra-uteriene groeirestrictie

Deze klinische definitie weerspiegelt beter het multisystemische karakter van PE dan de vroegere definitie "proteïnurische hypertensie"; de aanwezigheid van excessieve gewichtstoename of oedeem wordt niet meer als criterium weerhouden.

PE wordt als **ernstig** beschouwd indien één of meer van onderstaande tekenen aanwezig zijn:

1. Systolische bloeddruk meer dan 160 mmHg of diastolische bloeddruk meer dan 110 mmHg bij twee metingen met ten minste zes uur interval en de patiënte in bedrust

2. Proteïnurie van meer dan 5 gram in een 24-uurs urinecollectie (3 tot 4 + op stick)

3. Oligurie van minder dan 400 ml per 24 uur of nierfalen aangeduid door een serumcreatinine van meer dan 1,2 mg/dl (0,12 mmol/l) tenzij deze verhoogde waarde reeds van tevoren bekend was.

4. Cerebrale of visuele stoornissen of tekenen van hersenoedeem : bewustzijnsstoornissen, hoofdpijn, scotomen, wazig zicht.

5. Epigastrische pijn al of niet met nausea en/of braken: epigastrische pijn is een dikwijls onderschat symptoom van ernstige fulminante pre-eclampsie. Het wordt maar al te vaak toegeschreven aan gastroenteritis, zure oprispingen van de maag, en cholecystitis (zeker in afwezigheid van andere tekenen van pre-eclampsie). 'Pre-eclamptische epigastrische pijn' gaat gepaard met gevoeligheid ter hoogte van de lever en in tegenstelling tot zure maagoprispingen geeft zij geen branderig gevoel dat zich verspreidt naar de keel toe, maar zij straalt uit naar de rug en kan zeer uitgesproken zijn.

6. Longoedeem of cyanose.

7. Thrombocytopenie van minder dan 100.000 plaatjes per mm^3 of tekens van microangiopathische hemolytische anemie in perifeer bloedbeeld (schistocyten, fragmentocyten, totaal bilirubine $> 1,2 \text{ mg/dl}$, LDH $> 600 \text{ U/l}$)

2.2.2 Eclampsie Is het optreden van convulsies bij een vrouw met pre-eclampsie.

2.3 HELLP-syndroom

Acroniem voor Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count, is een vorm van ernstige PE waarvan de diagnose zuiver biologisch wordt gedefinieerd als:

- Tekens van hemolyse zoals fragmentocyten, lage haptoglobine, daling hemoglobine
- LDH $> 600 \text{ U/l}$
- AST $> 50 \text{ IU/l}$
- Thrombocyten $< 100.000 / \text{mm}^3$

Hypertensie is niet noodzakelijk om de diagnose HELLP-syndroom te stellen.

2.4. Gesuperponeerde pre-eclampsie:

Dit is het optreden van een pre-eclampsie bij een patiënte die tevoren reeds hypertensief was.

2.5. Zwangerschapshypertensie:

Een patiënte die een verhoogde bloeddruk heeft zoals tevoren gedefinieerd en deze bloeddruk wordt voor het eerst vastgesteld tussen de 20^{ste} zwangerschapsweek en de eerste 24 uur postpartum, maar proteïnurie of een ander teken van pre-eclampsie is niet aanwezig. Wanneer de bloeddruk 12 weken postpartum nog steeds verhoogd blijft, wordt deze diagnose gewijzigd in chronische hypertensie. In de Angelsaksische literatuur spreekt men van "gestational hypertension".

3. Differentiaaldiagnose:

Het onderscheid tussen zwangerschapsgebonden hypertensieve pathologie en andere oorzaken van hypertensie kan moeilijk zijn. Dit is zeker het geval wanneer geen bloeddrukwaarde van vóór of vroeg in de zwangerschap gekend [is](#). De differentiaaldiagnose zal meestal niet zonder labo-onderzoek kunnen.

Het belangrijkste onderscheid betreft primair nierlijden met renovasculaire hypertensie, primair hyperaldosteronisme, Cushing-syndroom, feochromocytoom, ...

Hemoconcentratie, thrombocytopenie, een verhoogd serum-urinezuur, stijging van de serum-transaminasen zijn steeds suggestief in de eerste plaats voor een ernstige pre-eclampsie. In geval van HELLP-syndroom omvat de differentiaaldiagnose: acute vetlever (AFLP) (gekenmerkt meestal door hypoglycemie, hyperammoniemie en zeer hoge leukocytose), hepatitis (serologie) en zwangerschapscholestase (gestegen galzouten in serum) en tenslotte de zeldzame thrombotische thrombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Deze aandoeningen zijn zeer zeldzaam, maar tijdige herkenning kan levensreddend zijn.

Tabel 1: Differentiaaldiagnose van HELLP, TTP, HUS en AFLP

	HELLP	TTP	HUS	AFLP
Hypertensie	frequent	zeldzaam	meestal	soms
Proteïnurie	frequent	variabel	meestal	variabel
Thrombocytopenie	altijd	altijd extreem laag	frequent	variabel
Renale dysfunctie (oligurie, gestegen creatininemie)	↑	↔	↑↑	↑
Neurologische symptomen	↑	↑↑	↔	↑
Koorts	↔	↑	↑	↔
Glycemie	↔	↔	↔	↓↓
PT, PTT	↔	↔	↔	↑
Fibrinogeen	↔	↔	↔	↓
FDP	↔	↔	↑	↑
Antithrombine III	↓	↔	↔	↓
Bilirubine	↑	↑	↑	↑↑
Ammonia	↔	↔	↔	↑↑
LDH	↑	↑	↑↑	↑

4. Beleid bij chronische hypertensie(1)

4.1. Preconceptioneel advies

De zwangere met chronische hypertensie heeft een verhoogd risico voor preterm partus (vaak iatrogeen, risico x 3), perinatale sterfte (x 3), solutio placentae (x 2), IUGR en gesuperponeerde PE. Eén op 4 zwangere met vooraf bestaande hypertensie zal een gesuperponeerde pre-eclampsie ontwikkelen.

Chronische hypertensie dient gevolgd te worden volgens de richtlijnen die hiervoor lokaal gebruikt worden door de cardiologen.

Angiotensine convertende enzymen inhibitors (9) en angiotensine II receptor antagonisten (sartanen) dienen gestopt te worden.

Onderliggende oorzaken en de eind-orgaan effecten van de hypertensie dienen vóór de zwangerschap te worden opgespoord. Het preconceptioneel verkrijgen van een electrocardiogram en een evaluatie van de nierfunctie is aan te raden. Men dient de vrouw te waarschuwen dat bij linkerventrikelhypertrofie, retinopathie of nierziekte (renovasculaire hypertensie ten gevolge endarteritis nodosa en dergelijke), deze mogelijk door de zwangerschap zullen verergerd worden. Indien het serumcreatinine meer dan 1,4 mg/dl bedraagt, is het risico voor een snelle verslechtering van de maternele nierfunctie en mors in utero verhoogd. Zoals bij alle vrouwen die zwanger wensen te worden wordt profylaxe met 0,4 mg foliumzuur per dag aangeraden. Tijdens de zwangerschap dient, in goed overleg met de cardioloog de hypertensie op regelmatige basis gevolgd te worden. Zelfs bij obese vrouwen is het niet aan te raden gewichtsvermindering tijdens de zwangerschap na te streven. Een zoutloos dieet heeft een eerder ongunstige werking; het is aan te raden de natriuminname tot 4 gram per dag te beperken.

Er bestaat discussie over het al of niet verder zetten van de antihypertensieve therapie bij zwangeren met chronische hypertensie. Theoretisch zal een lagere bloeddruk de uteroplacentaire perfusie verminderen. Antihypertensieve therapie zal de frequentie van gesuperponeerde pre-eclampsie, vroeggeboorte, solutio placentae, perinatale sterfte niet verminderen. Wel kan de ernst van de hypertensie hiermee onder controle worden gehouden.

Of de antihypertensieve therapie wordt verder gezet of niet dient per patiënte te worden uitgemaakt in samenspraak met de behandelende cardioloog of internist. Indien de systolische bloeddruk boven 160 mmHg of de diastolische bloeddruk boven 110 mmHg stijgt, is er risico voor orgaanschade (vooral cerebrale bloedingen) bij de moeder en dient alleszins een antihypertensieve therapie te worden ingesteld. Velen zullen verkiezen een therapie te starten wanneer de diastolische bloeddruk continu meer dan 100 mmHg bedraagt met het doel deze rond 90 mmHg te krijgen.

Indien de vrouw haar medicatie verder zet, kan elk antihypertensivum worden verder gezet met uitzondering van angiotensine convertering enzyme inhibitoren en angiotensine II receptorantagonisten (sartanen).

Het ontwikkelen van een niet voorafbestaande proteïnurie is een alarmteken dat tot verder onderzoek naar pre-eclampsie dient te leiden.

4.2. Orale antihypertensiva tijdens de zwangerschap (10)

Het doel van de antihypertensieve therapie is de diastolische bloeddruk onder 100mmHg te houden. Er bestaat ,voor wat de behandeling tijdens de zwangerschap betreft, geen overtuigend voordeel van één product versus een ander, onderstaand overzicht schetst slechts de meest fundamentele aspecten van het gebruik van orale antihypertensiva tijdens de zwangerschap.

De meeste ervaring bestaat met methyldopa, alhoewel dit product buiten de zwangerschap nauwelijks nog gebruikt wordt. Er zijn met methyldopa geen ongunstige effecten bij de neonati beschreven. Startdosis 2 x 250 mg per dag, om de 2 tot 3 dagen op te drijven tot een maximum van 3 gram per dag. Gezien het risico voor leverstoornissen en hemolytische anemie dienen de leverenzymen en het hemoglobine gecontroleerd te worden. De differentieeldiagnose met HELLP syndroom kan worden bemoeilijkt.

Hydralazine peroraal (startdosis 4 x 10 mg opdrijven tot maximum 200 mg per dag) wordt heden zo goed als niet meer gebruikt, maar kan een goed tweedelijnsalternatief bieden.

Labetalol, een alfa en bèta blokker, kan gebruikt worden met als startdosis 2 x 100 mg om de 2 dagen op te drijven tot maximum 800 mg per dag in twee dosis toe te dienen. Labetalol is tegenaangewezen bij atrioventriculair hartblok.

Met bètablokkers en meer specifiek atenolol is een associatie met een verhoogd risico voor IUGR beschreven. Atenolol wordt best vermeden; propranolol en metoprolol kunnen gebruikt worden.

Voor wat de calciumantagonisten betreft is de ervaring eerder beperkt. Er is geen verhoogd risico op teratogene effecten beschreven bij de mens. De producten die het meest gebruikt werden zijn nifedipine en verapamil.

In verband met diuretica is bekend dat pre-eclampsie reeds gepaard gaat met een reductie van het plasmavolume en zij op theoretische grond hiervan uitgaande geen plaats in de behandeling hebben. Gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat er geen ongunstige effecten bij de foetus te verwachten zijn van diuretica. Zij kunnen gebruikt worden maar vormen geen eerste keuze.

Angiotensine convertende enzymen inhibitoren zijn gecontraïndiceerd om reden van hun associatie met foetaal nierfalen en oligohydramnios, en een hierdoor verhoogde kans op perinatale sterfte (9).

Over de angiotensine II receptor antagonisten bestaan slechts enkele case-reports waarbij dezelfde neveneffecten als voor de angiotensine convertende inhibitoren werden vastgesteld.

Tijdens het postpartum kan ook bij de zwangere met hypertensie borstvoeding geadviseerd worden. Er staat slechts beperkte informatie in verband met de excretie van antihypertensieve middelen in de melk en het effect op de pasgeborene ter beschikking. Voor methyldopa en hydralazine zijn geen effecten op korte termijn bekend. Voor bètablokkers en dan meer bepaald atenolol treedt concentratie in de moedermelk op, wat mogelijk tot bradycardie bij de neonatus zou kunnen leiden. Labetalol vertoont dit fenomeen niet en kan tijdens de borstvoeding worden verder gegeven. Over calciumblokkers bestaan zo goed als geen gegevens. Diuretica kunnen het melkvolume verminderen en de lactatie onderdrukken en worden beter niet gebruikt.

Angiotensine receptor antagonisten en angiotensine convertende enzyme inhibitoren worden ook tijdens de lactatieperiode best vermeden.

4.3. Begeleiding van de zwangere met chronische hypertensie

Tijdens de zwangerschap dient, in geval van chronische hypertensie, de foetale groei goed gevolgd te worden na echografische bepaling van de zwangerschapsduur. Men raadt aan vanaf 28 weken om de twee tot vier weken foetale biometrie te verrichten. Bij het begin van de zwangerschap wordt, buiten de routine bepaling (cfr consensus), basiswaarden afgenomen om de latere evolutie te kunnen beoordelen van de leverenzymen en serumcreatinine. Indien er tekens zijn van IUGR dient de foetus verder gevolgd te worden met cardiotocografie, biofysisch profiel en Dopplersonderzoek zoals beschreven in de consensustekst "IUGR". Proteïnurie is een alarmteken dat het begin van een gesuperponeerde pre-eclampsie doet vermoeden, dan moet overgeschakeld worden naar de oppuntstelling en het beleid zoals vermeld onder "5."

5. Preventie en behandeling van pre-eclampsie

5.1. Preventie

De etiologie van PE blijft onbekend (6). De volgende risicofactoren voor het ontwikkelen van pre-eclampsie zijn bekend: eclampsie tijdens een vorige zwangerschap (x 27), pre-eclampsie in een vorige zwangerschap (vooral indien dit optrad vóór de 32^{ste} week) (x 8), pre-eclampsie bij moeder of zus (x 5), meerlingzwangerschap (x 3), leeftijd boven 40 jaar (x 2), leeftijd beneden 19 jaar (x 1,3) (5, K Duckitt, mondelinge mededeling). Meerdere medische aandoeningen zijn voorbeschikkend voor het ontwikkelen van pre-eclampsie: obesitas met BMI $\geq$ 35, diabetes (vooral in combinatie met voorafbestaande hypertensie), chronische hypertensie, nierziekten, auto-immuunziekten, het antifosfolipidensyndroom (5). Identificatie van de risicozwangere laat toe deze nauwgezet op te volgen zodat het optreden van pre-eclampsie tijdig kan worden opgespoord. Hierdoor kan de prognose voor moeder en kind verbeteren.

Er bestaan weinig harde gegevens over enige methode ter preventie van pre-eclampsie. Een lage dosis aspirine biedt voor de meeste vrouwen geen voordeel. In specifieke hoogerisicogroepen (insuline afhankelijke diabetes mellitus en hypertensie, preëxistente chronische hypertensie en nierlijden, pre-eclampsie vóór de 32^{ste} week bij een vorige zwangerschap, thrombofilie, antifosfolipidensyndroom) kan 75 mg acetylsalicylzuur per dag overwogen worden vanaf de twaalfde zwangerschapsweek (6,7,19). Voor het preventief toedienen van calcium, magnesium of visolie ontbreekt bewijs dat de incidentie van pre-eclampsie vermindert (3, 11, 16, 18).

Recent werd aangetoond dat toediening van anti-oxydanten in hoge dosis (vitamine C (1000 mg per dag) en E (400IU per dag)), vanaf 18 - 22 weken in een hoogerisico populatie de incidentie van pre-eclampsie kan verminderen, maar dit ging gepaard met een verhoogde perinatale sterfte, zodat deze preventieve maatregel momenteel niet als standaard kan worden geadviseerd (4). Het

toedienen van 4 tot 5 mg foliumzuur per dag bij vrouwen met hyperhomocysteinemie, die waarschijnlijk een verhoogd risico lopen op vroege pre-eclampsie, is op theoretische grond aan te bevelen, maar er zijn tot heden geen gerandomiseerde onderzoeken die dit bevestigen.

Er bestaat geen enkele betrouwbare en kosteneffectieve screeningtest voor PE behalve het regelmatig nemen van de bloeddruk. De predictieve waarde van vaak gebruikte testen is te laag om gebruik in de routine aan te raden; e.g. voor serum-urinezuur 33%, voor Doppler van de arteria uterina 40% (12,14).

5. 2. Behandeling van pre-eclampsie

Beëindigen van de zwangerschap is de enige efficiënte therapie, uitgaande van het standpunt van de maternele gezondheid. Vaak zal men een meer afwachtend beleid moeten voeren gezien de neonatale risico's verbonden aan prematureit (15).

In geval van pre-eclampsie dient men de foetus te bewaken met cardiotocografie, biofysisch profiel, eventueel Doppleronderzoek, volgens de criteria zoals vermeld in de consensustekst "IUGR".

De maternele bewaking heeft tot doel het verergeren van de toestand zo snel mogelijk op het spoor te komen en het optreden van levensbedreigende maternele complicaties te voorkomen.

Een snelle gewichtstoename of gelaatsoedeem kunnen een aanwijzing zijn van vocht- en natriumretentie, maar zijn niet altijd aanwezig en zijn ook niet specifiek voor pre-eclampsie. Ze kunnen wel een reden zijn voor een frequentere controle van de bloeddruk en de proteïnurie. De opvolging van de bloeddruk is essentieel. Aan elke patiënte dienen de alarmsymptomen die wijzen op dreigende eclampsie te worden aangeleerd: hoofdpijn, visusstoornissen, pijn in het rechter hypochonder of epigastrisch. De minimale laboratoriumbepalingen zijn een hematocriet

(controle op hemoconcentratie en hemolyse), een bloedplaatjestelling, creatinine en urinezuur en de leverenzymen (AST, ALT, LDH), testen voor hemolyse (LDH, haptoglobine). Een kwantitatief onderzoek voor de bepaling van proteïnurie aan de hand van een 24-uurs urineverzameling is eveneens aan te bevelen.

Hospitalisatie is aan te bevelen bij volgende

- Maternele redenen:

1. 160/100 mmHg
2. Proteïnurie > 300 mg / 24 uur
3. Ernstige subjectieve klachten: bvb. hoofdpijn, scotomen, wazig zicht, epigastrische pijn.
4. Gestoorde labotesten: stolling, leverenzymen of nierfunctie.

- Foetale redenen:

1. Verminderde kindsbeweging.
2. Niet geruststellend cardiotocogram.
3. Laag biofysisch profiel (vooral lage AFI =< 5) of groeirestrictie.
4. Afwezigheid van eind diastolisch flow in de arteria umbilicalis.

Bij hospitalisatie kan een meer uitgebreid onderzoek worden aanbevolen zoals bijvoorbeeld

volgens onderstaand schema:

Labo en Technische onderzoeken:

- Cardiotocografie.
- Foetale biometrie, biofysisch profiel, Doppler arteria umbilicalis
- 24 uurscollectie urine: proteïnurie, creatinine-klaring, urinekweek
- Bloedafname: Hb, Hct, RBC telling, trombocyten, leukocyten telling en formule.
stolling en haemolyse-markers: PT, APTT, LDH, haptoglobine, D-dimeren, fibrinogeen.
nierfunctietesten: urinezuur, ureum, creatinine, ionogram.
leverfunctietesten: AST, ALT, bilirubine, albumine.
kruisproef

Afhankelijk van de bekomen resultaten kan de tijd tussen herhaalde testen worden gespreid

wanneer de toestand stabiel is. In geval van stabilisatie kan overgegaan worden tot dagopname of zeer regelmatige ambulante controle.

Complicaties zoals een ernstige hypertensieve crisis, eclampsie of solutio placentae zijn zeer zeldzaam bij vrouwen met minimale proteïnurie die symptoomvrij zijn en een normaal trombocytenaantal en normale serum levertesten hebben.

Geen enkele hedendaagse therapie wijzigt het verloop van een pre-eclampsie in se, zodat alle therapeutische inspanningen als eerder palliatief moeten aanzien worden. Er is geen plaats voor zoutbeperking. Ook antihypertensieve therapie verbetert de perinatale uitkomst niet. Situaties waar verlossing moet overwogen worden in tabel 2 vermeld.

Tabel 2

Materneel	Foetaal
Zwangerschapsduur > 37 weken	Ernstige IUGR – zie consensustekst “IUGR”
Thrombocyten < 50.000 cellen/mm ³	Afwijkend cardiotocogram (verminderde
Progressieve verslechtering van de leverfunctie	variabiliteit, uniforme laattijdige deceleraties,
Progressieve verslechtering van de nierfunctie	gecompliceerde variabele deceleraties)
Solutio placentae	
Persisterende hoofdpijn, visusstoornissen	
Persisterende epigastrische pijn, nausea of braken	
Hyperreflexie	
Oligurie < 30 ml/uur	
Niet controleerbare bloeddruk	

Tot en met de 34^{ste} week dient corticosteroïden toediening overwogen te worden, zoals vermeld in de consensustekst “Preterme arbeid”. Bij de bevalling is er geen reden om primair tot keizersnede over te gaan en verdient een poging tot vaginale bevalling de voorkeur indien de zwangerschapsduur meer dan 34 weken bedraagt en de foetale toestand dit toelaat (15). Bij een kortere zwangerschapsduur wordt keizersnede verkozen, daar een poging tot vaginale partus in slechts 50 % van de gevallen met succes gepaard gaat. In geval van thrombocytopenie dient voor locoregionale anesthesie voorafgaand met de anesthesist overlegd te worden. In geval van keizersnede kan spinale anesthesie veilig worden gebruikt, maar dient tot aan het insnijden foetale bewaking te worden uitgevoerd in verband met het mogelijk ongunstig effect op de foetus van een eventuele snelle bloeddrukdaling.

Algemene anesthesie kan een ernstige hypertensieve opstoot veroorzaken op het ogenblik van de laryngoscopie en trachea intubatie en is daarom geen eerste keuze.

Oxytocine en prostaglandines kunnen veilig gebruikt worden; methylergomerine wordt nooit gebruikt, ook niet na normalisatie van de bloeddruk.

Er is geen bewijs dat invasieve hemodynamische bewaking enig voordeel biedt in geval van ernstige pre-eclampsie.

Anticonvulsieve therapie: dit is aangewezen om convulsies te onderbreken of als preventie van recidief van convulsies bij vrouwen met eclampsie.

Parenteraal magnesiumsulfaat vermindert de frequentie van een eclampsie op een meer effectieve wijze dan phenytoïne of diazepam (8). De combinatie magnesiumsulfaat en nifedipine dient omwille van het risico op cardiale en neuromusculaire problemen met longoedeem en plotse hypotensie vermeden te worden.

Van het preventief gebruik van magnesiumsulfaat bij pre-eclampsie werd aangetoond dat de kans op eclampsie hierdoor kan worden verminderd (20). Het gebruik van MgSO₄ is niet zonder risico

en overdosage kan respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaken. In geval van nierfalen wordt intraveneus magnesiumsulfaat best vermeden.

De aanvalsdosis van MgSO_4 is 4 gram over 5 minuten traag intraveneus te geven; de onderhouds dosis bedraagt 1 tot 2 gram/uur.

De dosis MgSO_4 kan opgedreven worden tot normalisatie van de reflexen. Overdosage leidt tot hyporeflexie, diplopie en ademhalingsdepressie.

- * Het antidotum van MgSO_4 is 1 gram calciumgluconaat 10 % (traag IV over 10 minuten) en dit moet bij de toediening van MgSO_4 altijd ter beschikking staan.
- * Omwille van het gevaar van overdosage van MgSO_4 kan regelmatig een magnesiumspiegel bepaald worden en de kniepeesreflex worden gecontroleerd.
 - De normale waarde van magnesium is 1,5 - 2 mEq/l (0,7 – 1,1 mmol/l), de therapeutisch range is 4 - 7 mEq/l (2 - 4 mmol/l). Wanneer de waarden boven de 7 mEq/l (4 mmol/l) liggen, kan men van een toxische waarde spreken. De kniepeesreflex valt weg tussen 7 - 10 mEq/l (4 - 5 mmol/l), de ademhaling wordt gehinderd tussen 10 - 15 mEq/l (5 - 7 mmol/l) en er bestaat een gevaar voor een hartstilstand rond een waarde van 30 mEq/l. (15 mmol/l)
 - De behandeling wordt verder gezet tot 24 uur na de bevalling of tot 24 uur na postpartum convulsies.

Antihypertensieve therapie bij ernstige pre-eclampsie:

Wanneer de diastolische bloeddruk meer dan 110 mm/Hg bedraagt dient omwille van maternele redenen (met name het risico van intracerebrale bloeding en hersenoedeem) tot antihypertensieve therapie te worden overgegaan. Tussen 100 – 110 mmHg diastolische druk kan therapie worden overwogen, maar is het niet aangetoond dat dit enig voordeel biedt. Een behandeling van een

hypertensieve crisis kan gebeuren bij middel van hydralazine, urapidil, labetalol of nifedipine.

Natriumnitroprusside wordt niet aangeraden in verband met de kans op foetale cyanidevergiftiging.

Tabel 3

Hydralazine	Bolusinjectie 5 mg IV of 10 mg IM. Te herhalen na 20 min. indien de bloeddruk diastolisch niet onder 110 mmHg daalt. Indien de bloeddrukcontrole voldoende is, meestal te herhalen om de 3 uur.
Urapidil	12,5 mg IV te herhalen na 20 min.
Labetalol	IV dosis 20 mg, eventueel 10 min. later 40 mg en gevolgd nog eens 10 min later door 80 mg. Deze laatste dosis kan nog eens 10 min later eventueel eenmalig herhaald worden. Maximum dosis bedraagt 220 mg. Labetalol is tegenaangewezen bij astma of congestief hartfalen.
Nifedipine	10 mg oraal (niet sublinguaal), te herhalen na 30 min.

Corticosteroïden bij HELLP syndroom

Het gebruik van hoge dosissen corticoïden kan op het ogenblik niet worden aanbevolen bij HELLP syndroom. Alhoewel een gunstig effect van dergelijke behandeling op het verloop van het HELLP syndroom werd beschreven (13), is bestaand onderzoek te beperkt om deze maatregel als standaard te kunnen aanbevelen.

5.3. Postpartumadvies en nacontrole

Men neemt aan dat ongeveer zes weken postpartum alle tekens en symptomen van orgaanfalen verdwenen zijn. Voor een volgende zwangerschap bestaat een verhoogd risico op hypertensieve

complicaties. Wanneer de pre-eclampsie is opgetreden vóór de 30^{ste} zwangerschapsweek bedraagt het herhalingsrisico tot 40 %. Voor het HELLP-syndroom bedraagt het herhalingsrisico ongeveer 5 %. Het is aan te raden patiënten met ernstige pre-eclampsie, en vooral wanneer deze voor de 30^{ste} zwangerschapsweek is opgetreden, te onderzoeken op thrombofilie: geactiveerde proteïne C resistentie of factor V lijden, proteïne S deficiëntie, prothrombinevariant, antifosfolipidenantilichamen (lupus anticoagulans, anticardiolipines) en tevens op hyperhomocysteinemie.

Deze VVOG-consensus beschrijft een niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Een gynaecoloog kan hiervan geargumenteed afwijken wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog moet tegemoet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënte. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing volgens de beschrijving in deze consensus niet mogelijk is.

Referenties

1. ACOG Practice Bulletin No 29: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2001; 98: 177-185
2. ACOG Practice Bulletin No.33 Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2002, 99: 159-167
3. Carroll G, Duley L, Belizan JM, Villar J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:753-758
4. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Pamar Kewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Lancet 1999;354:810-816
5. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357: 209-215
6. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-1370
7. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M et al. Antiplatelet drugs for the prevention of pre-eclampsia and its consequences. Br Med J 2001; 322: 329-333
8. Duley L. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455-1463
9. Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 78:128-135
10. Lenfant C. Working Group on high blood pressure in pregnancy. J Clin Hypertens 2001; 3: 75-88

11. Levine RJ, Hauth JC, Curel LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE et al. Trial of Calcium to prevent pre-eclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337:69-76
12. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kirckpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy . *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1067-1071
13. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JNJ. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-1153
14. Mires GJ, Williams FL, Leslie J, Howie PW. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1317-1323
15. Nassar AH, Adra AM, Chktoura M et al. Severe pre-eclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1210-1213
16. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: Indications from a 50 year old controlled trial. *Br J Nutrition* 1990;64:599-610
17. Report of the National High Blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22
18. Salvig JD, Olsen SF, Secher NJ. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:529-533
19. Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-1271
20. The Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359; 1877-1890, 2002