

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

drs. Ellen Nijkamp AIOS cluster Groningen

dr. Annemijn Aarts AIOS cluster Nijmegen

In de rubriek 'Praktijkvariatie in beeld' wordt aan de hand van een veelvoorkomend ziektebeeld, gekeken naar verschillen en overeenkomsten tussen diverse lokale en regionale protocollen in vergelijking met de landelijke richtlijn. Er wordt gebruik gemaakt van een steekproef van protocollen van zowel universitaire als niet universitaire opleidingsklinieken, geografisch verspreid over Nederland. Deze rubriek wordt geschreven door een wisselend duo van twee AIOS. Het achterliggende doel is om een discussie op gang te brengen welke mogelijk kan bijdragen tot meer consensus in regionale protocollen voortvloeiend uit landelijke richtlijnen.

In deze tweede protocolbespreking is gekozen voor de diagnose en behandeling van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap waarbij de focus ligt op zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en pre-eclampsie. De diagnose en behandeling van pre-existente hypertensie en complicaties ten gevolge van hypertensie en pre-eclampsie tijdens de zwangerschap (zoals eclampsie en HELLP-syndroom) zijn buiten beschouwing gelaten.

Landelijke richtlijnen

Vanuit de NVOG zijn er momenteel twee parallelle richtlijnen toegankelijk die zich richten op de diagnose en behandeling van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. De monodisciplinaire richtlijn *Hypertensieve aandoeningen* opgesteld door de werkgroep Otterlo geeft een overzicht van beschikbare kennis waarbij o.a. classificatie, epidemiologie, etiologie, diagnostiek en behandeling van hypertensieve aandoeningen aan de orde komen.¹ Aanvullend hierop is in 2011 op initiatief van de NVOG de multidisciplinaire richtlijn *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap* ontwikkeld in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandsche Internisten Vereniging en Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie om te streven naar multidisciplinaire afspraken voor de

dagelijkse praktijkvoering. De focus ligt hierbij op multidisciplinaire knelpunten.² Belangrijkste onderwerpen die in deze richtlijn naar voren komen zijn: het gebruik van antihypertensiva, magnesiumsulfaat, corticosteroiden ter bevordering van de foetale longrijping en de counseling met betrekking tot de neonatale prognose in het geval van een mogelijke vroeggeboorte door maternale hypertensie

Zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en pre-eclampsie

Zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en pre-eclampsie treden op in 10% van de zwangerschappen (20.000 zwangeren per jaar) en kunnen gepaard gaan met ernstige complicaties zoals eclampsie, abruptio placentae, vroeggeboorte, HELLP-syndroom en uiteindelijk zelfs maternale of neonatale sterfte.² Protocolering van de behandeling is noodzakelijk aangezien ernstige complicaties relatief zeldzaam zijn en vaak acuut ontstaan.¹

In beide richtlijnen wordt uitgegaan van de definities die aanbevolen worden door de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.³ Zwangerschapshypertensie wordt gedefinieerd als: 'systolische bloeddruk \geq 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk \geq 90 mmHg (Korotkoff V) na twintig weken zwangerschapsduur, tweemaal gemeten, bij een vrouw die voordien een normale bloeddruk had. De bloeddruk hoort drie maanden na de bevalling weer normaal te zijn (<140/90 mmHg).' Pre-eclampsie is gedefinieerd als 'de combinatie van zwangerschapshypertensie met proteïnurie (\geq 300 mg/24 uur).'

Algemene indruk van de protocollen

Naast het feit dat protocollen praktisch en werkzaam moeten zijn voor de dagelijkse klinische praktijk, kan er bij de beoordeling van de algemene kwaliteit van de protocollen gelet worden op een aantal zaken:

1. Is de beoogde (risico)populatie op wie het protocol betrekking heeft duidelijk en compleet?
2. Zijn de adviezen voor diagnostiek, behandeling en

follow-up eenduidig? Dat wil zeggen: niet sterk onderhevig aan individuele interpretatie of vrije invulling?

3. Komen de gegeven adviezen zoveel mogelijk overeen met de best beschikbare *evidence* en/of de landelijke richtlijn? Is er een bronvermelding?
4. Hebben de protocollen alleen betrekking op de kliniek of betreft het een regionaal of transmuraal protocol?

Gelet op bovenstaande punten, zijn er enkele belangrijke verschillen op te merken (zie tabel). De protocollen zijn eigenlijk in te delen in twee groepen. In de eerste groep protocollen is ervoor gekozen om een uitgebreide beschrijving te geven van de hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap waarbij zowel etiologie, risicofactoren, classificatie als diagnostiek en behandeling aan de orde komen. In de tweede groep protocollen ligt de focus vooral op diagnostiek en behandeling waardoor de protocollen wat summier overkomen in vergelijking met de eerste groep. In alle protocollen wordt uitgebreid aandacht besteed aan de farmacologische behandeling van hypertensieve aandoeningen. Opvallend is het feit dat in maar ongeveer de helft van de protocollen gebruik gemaakt wordt van een bronvermelding waarbij, verrassend, in deze bronvermelding in enkele gevallen geen verwijzing wordt gemaakt naar de bestaande NVOG-richtlijnen. De meeste protocollen richten zich alleen op de betreffende kliniek en geen enkel protocol is multidisciplinair opgesteld.

Diagnostiek

De definitie voor zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie wordt in ieder afzonderlijk protocol eenduidig beschreven met bijhorende bloeddrukwaarden conform de landelijke richtlijnen. De classificatie van pre-eclampsie wordt echter wisselend weergegeven in de protocollen, waarbij niet altijd het verschil wordt gemaakt tussen matige en ernstige pre-eclampsie. In veel protocollen wordt daarnaast gebruik gemaakt van de term 'klinische verschijnselen', terwijl maar enkele protocollen daadwerkelijk benoemen welke klinische verschijnselen passen bij een ernstige pre-eclampsie. In alle protocollen wordt duidelijk aangegeven hoe de diagnostiek naar proteïnurie moet worden verricht. De meeste geven het advies om een eiwitbepaling te verrichten in een 24-uurs-urine. In een viertal protocollen wordt gebruik gemaakt van de eiwit-kreatinineratio (EKR) in een urineportie waarbij 0,3 gram/10 mmol als grenswaarde wordt aangehouden. In twee protocollen wordt daarnaast ook nog de albuminestick of dipstick benoemd als diagnosticum. In de landelijke richtlijn wordt een eiwit bepaling in een 24-uurs-urine beschreven als 'de gouden standaard' voor het vaststellen van proteïnurie. De teststrook (vaak albuminestick of dipstick genaamd) moet gezien worden

als een eerste snelle screeningstest waarbij 1+ of meer een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 84% heeft voor het aantonen van een proteïnurie van >0,3 gram/24 uur.⁴ De EKR heeft aan betere voorspellende waarde, bij een afkapwaarde van 30 mg/mmol kan een matige proteïnurie (>0,3 gram/24 uur) worden aangetoond met een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 92%.⁵ De literatuur is niet zo consistent als de richtlijn uit 2005 doet lijken. In 2014 is een addendum verschenen bij de richtlijn *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap* uit 2011, waarin de uitgangsvraag: 'Hoe moet significante proteïnurie worden gedefinieerd tijdens een zwangerschap gecompliceerd door hypertensie'.⁶ De werkgroep geeft in haar addendum aan dat zij ervoor kiest om de definitie van significante proteïnurie (>300 mg/24 uur) te handhaven omdat er op basis van de (beperkte) literatuur geen reden is om van deze grens af te wijken. Gebaseerd op de evidence uit beide richtlijnen, lijken alle beschreven diagnostische middelen voor het vaststellen van proteïnurie in eerste instantie adequaat.

Etiologie, epidemiologie en risicofactoren

In ongeveer de helft van de protocollen wordt geen of nauwelijks aanvullende achtergrondinformatie gegeven over het ziektebeeld. In deze groep protocollen worden risicofactoren voor het ontwikkelen van hypertensieve aandoeningen niet benoemd, hierdoor kan mogelijk de waakzaamheid in het identificeren van potentieel risicovolle vrouwen verlaagd zijn. Als er risicofactoren beschreven zijn, zijn die in de meeste gevallen in overeenstemming met de richtlijn en de bestaande literatuur. In één van de protocollen wordt een maternale leeftijd >37 jaar genoemd als risicofactor, terwijl andere protocollen en de landelijke richtlijn een leeftijd van >40 jaar aanhouden.

Start behandeling en streefwaarden

De meeste protocollen beschrijven duidelijk bij welke bloeddrukwaarden er gestart moet worden met de behandeling van hypertensie en welke streefwaarden vervolgens moeten worden aangehouden. Uit de onderlinge vergelijking van de protocollen blijkt dat er op dit moment twee naast elkaar bestaande landelijke richtlijnen zijn die gevolgd kunnen worden. De bloeddrukwaarden die gelden als behandelindicatie zijn niet gelijk in deze richtlijnen, zoals is terug te zien in de protocollen. Slechts één van de protocollen (NU 4) wijkt af van beide richtlijnen. Interessant zijn de beschreven verschillen in streefwaarden van de bloeddruk na het starten van de behandeling. Grofweg kan onderscheid gemaakt worden tussen het streven naar 'strikte' versus 'milde' instelling van de bloeddruk na het starten van de behandeling. In een recente RCT gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* is gekeken naar het effect van 'strikte' versus 'minder strikte'

| | NVOG (2005) | NVOG (2011) | U1 | U2 | U3 | U4 |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Definitie PIH matig ernstig | Matig: systolisch ≥ 140 en < 170 mmHg of diastolisch ≥ 90 en < 110 mmHg | Matig: systolische bloeddruk 140-159 mmHg of diastolisch 90-109 mmHg. Ernstig: systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg. | Matig: systolisch $\times 140$ en/of diastolisch $\times 90$ mmHg Ernstig: systolisch > 160 en/of diastolisch > 110 mmHg | RR $\geq 160/\geq 110$ mmHg | RRsyst > 140 mmHg en/of RRdiast ≥ 90 mmHg | RR ≥ 90 mmHg diastolisch of diastolische stijging van ≥ 15 mmHg tweemaal gemeten met interval van min. 6 uur of systolisch ≥ 140 mmHg |
| Definitie PE matig ernstig | Matig: bloeddruk systolisch ≥ 140 en < 170 mmHg of diastolisch ≥ 90 en < 110 mmHg, met proteinurie, zonder klinische verschijnselen Ernstig: Nno | Matig: systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en een diastolische bloeddruk < 110 mmHg in afwezigheid van klinische verschijnselen Ernstig: systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg, of indien pre-eclampsische klachten/verschijnselen (hoofdpijn, bovenbuikpijn, nausea, malaise) bestaan, of indien de proteinurie > 5 g/24 u. is. NB. Proteinurie kan soms (nog) ontbreken ondanks ernstige klinische verschijnselen. In dat geval dient de patiënte toch behandeld te worden als onder ernstige pre-eclampsie vermeld. | Ernstig: PE waarbij ernstige hypertensie en/of ernstige proteinurie (> 5.0 gr/10 mmol) | Mild: PIH met proteinurie EK-ratio $\geq 0,3$ gram/ 10mmol of 0,3 gram eiwit in 24-uurs urine Ernstig: PE en één van de volgende symptomen of labafwijkingen: - Systolisch > 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 110 mmHg. - Proteinurie > 5 gram/24 u. Hierbij kunnen de volgende klinische verschijnselen optreden: - Nierfunctiestoornis: oligurie, verhoogd kreatinine. - Leverstoornis: Pijn rechts boven in de buik/epigastrio, verhoogde transaminasen. - Neurologische afwijkingen: Convulsies, ernstige hoofdpijn, visusstoornis, hyperreflexie. - Hematologische afwijkingen: trombocytopenie, intravasale stolling, hemolyse. | Matig: milde hypertensie RRsyst $\times 140$ mmHg en/of RRdiast ≥ 90 mmHg en RRsyst < 160 mmHg en RRdiast < 110 mmHg, zonder klinische verschijnselen en proteinurie. Ernstig: ernstige hypertensie RRsyst ≥ 160 mmHg en/of RRdiast ≥ 110 mmHg en/of aanwezigheid van klinische verschijnselen en/of proteinurie > 5 gram/24 u. Pre-eclampsie < 32 weken | Zwangerschapshypertensie met proteinurie (> 300 mg/24 u.) |
| Bepaling proteinurie | ≥ 300 mg/24 u. | ≥ 300 mg/24 u. | Eiwit in urine $\times 0.3$ g/ 24 u., of eiwit/kreatinine ratio (EKR) $\times 0.3$ g/ 10 mmol Ernstig: > 5.0 g.10 mmol | EK-ratio $\geq 0,3$ gram/ 10mmol of 0,3 gram eiwit in 24-uurs urine | ≥ 300 mg/24 u. | ≥ 300 mg/24 u. |
| Risicofactoren PIH/PE | - Meerling en molazwangerschap - Aantal chromosomale afwijkingen - Chronische hypertensie - Chronische vaat- en nieraandoeningen - Dislipidemie - SLE - Antifosfolipidensyndroom - Diabetes - Adipositas - Leefijd > 40 jaar - Nullipara - Positieve familie-anamnese - Sub-Sahara-Afrikaanse herkomst | Nno | Nno | Nno | Nno | - Diabetes mellitus - Vaat-/nierziekten - sommige auto-immuunziekten - preëxistente hypertensie - PE / HELLP vorige zwangerschap - Na eiceldonatie vermoedelijk verhoogd risico door: - leeftijd - erfelijke factoren, raciale verschillen (negroiden meer kans) - primi-graviditeit en primi-paterniteit - meerling-zwangerschap |
| Start anti-hypertensiva bij | Systolisch > 170 mmHg en/of diastolisch > 100 mmHg | Systolisch ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg Er is onvoldoende bewijs om bloeddrukverlagende behandeling te adviseren bij matige hypertensie in de zwangerschap (systolisch 140-159 mmHg of diastolisch 90-109 mmHg). | Nno | RR $> 160/110$ mmHg | RRsyst ≥ 170 mmHg en RRdiast ≥ 110 mmHg | Systolisch > 160 mmHg en/of Diastolisch > 100 mmHg |
| Streefwaarden | Systolisch 140-160 mmHg Diastolisch 90-105 mmHg | 'Op basis van de literatuur geen consensus, advies om NVOG richtlijn 2005 te volgen': systolisch 140-160 mmHg diastolisch 90-105 mmHg. | PE: Systolisch 135 +/- 10 mmHg Diastolisch 85 +/- 10 mmHg HELLP: Systolisch 130 +/- 10 mmHg Diastolisch 80 +/- 10 mmHg | Systolisch: 130-160 mmHg Diastolisch: 90-100 mmHg | RRsyst 160-140 mmHg en RRdiast 95-105mmHg | Nno |
| Type anti-hypertensiva bij de novo instelling | 'Op basis van de literatuur kan niet aangegeven worden dat een bepaald medicament te verkiezen is' | 'Op basis van de beschikbare literatuur kan niet aangegeven worden dat een bepaald medicament te verkiezen is'. Middelen die de voorkeur verdienen zijn Methyldopa, Labetalol en Nifedipine. ACE-remmers, Angiotensine-receptorblokkers (ARB's) en directe renineremmers behoren in de zwangerschap niet gebruikt te worden. | Orale antihypertensiva: 1e keus: Methyldopa 2dd 250 - 3dd 1000 mg 2e keus: Adalat oros (Nifedipine) 1dd 30 mg - 2dd 60 mg 3e keus: Labetalol Bij ernstige PE 1e keus: Nicardipine i.v. 2e keus: Labetalol i.v. Stel in op duo-therapie • als (maximale dosering) monotherapie faalt ≥ 20 wk • 1e keus: Methyldopa + Adalat oros • andere medicatie alleen in overleg staflied/behandelend internist | Orale medicatie, geen voorkeur beschreven: Labetalol, Methyldopa, Nifedipine i.v. medicatie: 1e keus Labetalol 2e keus Dihydralazine | Asymptomatisch: orale antihypertensiva: Labetalol, Nifedipine, Methyldopa. bij preeclampsie/HELLP: Ketanserin, Labetalol, Adalat®. 1e keus bij HELLP Ketanserin | 1e keus: Methyldopa 2e keus: indien 3dd 500 mg niet volstaat, combitherapie (Methyldopa + Labetalol of Nifedipine) 2e keus: i.v. medicatie bij > 100 mmHg diastolisch bij hh |
| Start MgSO₄ | Bij ernstige PE Nno | Bij ernstige PE Bij matige PE kan behandeling met magnesiumsulfaat overwogen worden. | Bij ernstige PE | Bij ernstige PE met visusstoornissen en/of ernstige hoofdpijn | • Bij persisterende preeclampsische klachten • Bij zeer hoge bloeddrukken RRsyst ≥ 200 mmHg en/of RRdiast ≥ 120 mmHg ook zonder klachten | Bij ernstige PE (Nno) |
| Start corticosteroiden | Indien verwacht wordt dat geboorte voor 34 weken zal plaatsvinden. | Wanneer de geboorte voor 34 weken op korte termijn (binnen 2-10 dagen) verwacht wordt. | | Corticosteroiden overwegen bij AD 24-34 weken. | | |

| | NVOG (2005) | NVOG (2011) | U1 | U2 | U3 | U4 |
|---|--|-------------|---|---|--|---------------------------------------|
| Opname indicatie | Nno | Nno | Geïndividualiseerd | Nno | <ul style="list-style-type: none"> Milde PIH met klinische verschijnselen: persistente hoofdpijn, bovenbuikpijn, ernstige hyperreflexie, laboratoriumafwijkingen Hypertensie RR syst \geq 160 mmHg en RR diast \geq 100 mmHg met of zonder klinische verschijnselen Bij verdenking IUGR/ anhydramnion/afwijkende Dopplers | RR diastolisch > 100 Pre-eclampsie |
| Inductie partus | Nno | Nno | PE tussen 28 en 34 wk. Als géén ernstige PE: • Streven naar verlengen zwangerschap, tot max 37 wk Als ernstige PE: • In principe zwangerschap termineren >48 uur na start corticosteroiden • In uitzonderlijke gevallen individualiseren obv totale beeld (streven naar verlengen zwangerschapsduur, tot max. 34/7 wk PE tussen 34 en 37 wk Als géén ernstige PE: • Streven naar verlengen zwangerschap (tot max 37 wk) Als ernstige PE: • Termineren zwangerschap PE \times 37 wk Overweeg inductie, zeker als cervix rijp | Te overwegen bij ernstige PE Bij milde PIH bij AD >37 weken | Nno | Nno |
| Beleid PP | Verdient de aanbeveling lagere RR na te streven dan voor de bevalling. | Nno | Zet bestaande medicatie zo mogelijk voort tot 48 uur post partum | Klinische observatie gedurende minimaal 48 uur bij PE, 24 u. bij hypertensie. Streven naar RR systolisch <140 mmHg en diastolisch <90mmHg. Trombofilie-onderzoek bij ernstige PE voor AD 32 weken (minimaal 3 maand postpartum) | Streeftensie systolisch \leq 150 mmHg en diastolisch \leq 95 mmHg. | Nno |
| Beleid volgende zwangerschap | Acetylsalicylzuur mogelijk een gering preventief effect heeft bij vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie | Nno | Besprek met betrekking tot eventuele volgende zwangerschap wenselijkheid acetylsalicylzuur 1dd 80mg, van 12-36 wk | Bij ernstige PE en partus <34 weken: Acetylsalicylzuur 80 mg/dag in volgende graviditeit van AD 12-36 weken. Tweedelijnscontroles volgende graviditeit afhankelijk van ernst PE. | Nno | Nno |
| Follow up op cardiovasculaire aandoeningen | <ul style="list-style-type: none"> Standaardonderzoek naar hereditaire stollingsdeficiënties of antifosfolipide-antistoffen is, alleen te adviseren in onderzoekverband. Verhoogde kans op hypertensie op oudere leeftijd en een verhoogde kans op cardiovasculaire sterfte, met name indien de bevalling preterm plaatsvond | Nno | Wenselijkheid na onderzoek ter nadere precisering of predictie herhalingskans • >6 maanden post partum, zonder OAC, aspirine of antistolling • metingen: lengte, gewicht, automatische bloeddrukmeting (30 min) • bepalingen bloed (nuchter): Hb, trombocyten, kreat, ureum, ALAT, ASAT, lipidenprofiel (cholesterol, triglyceriden, HDL, LDL), vit-B6, vit-B12, foliumzuur, TSH, FT4, glucose, insuline, HbA1c, anticardiolipine (IgM, IgG), trombofilie-onderzoek (proteïne C, proteïne S, antitrombine, factor II-mutatie, factor V Leiden mutatie, factor VIII, lupus anticoagulans), homocysteïne | Nno | Nno | Nno |

Alle protocollen definiëren zwangerschapshypertensie als volgt: gemeten na twintig weken, voorheen normotensief en binnen drie maanden postpartum weer normotensief. Bovendien op twee momenten gemeten. Protocollen zijn willekeurig en verspreid over Nederland gekozen.

Afkortingen: MgSO₄ = magnesiumsulfaat; Nno = niet nader omschreven; NU = niet-universitaire opleidingskliniek; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension; PP = postpartum; RR = bloeddruk; U = universitaire opleidingskliniek.

behandeling van pre-existente hypertensie of zwangerschapsgéïnduceerde hypertensie.⁷ In de 'strikte' behandeling werd gestreefd naar een diastolische bloeddruk \leq 85 mmHg, in de 'minder strikte' behandeling \leq 100 mmHg. In totaal werden 987 vrouwen geanalyseerd en blijkt er geen verschil te zijn tussen de groepen voor ernstige zwangerschapsuitkomsten (miskraam, EUG, zwangerschapsafbreking, perinatale sterfte), neonatale opnames op de NICU en ernstige maternale complicaties (o.a. sterfte, eclampsie, longoedeem, onbehandelbare hypertensie, leverfalen, nierfalen, myocardinfarct). Na een 'minder strikte'

behandeling bleek zich echter wel significant vaker een ernstige hypertensie te ontwikkelen in vergelijking met de 'strikte' behandeling. De NVOG-richtlijn, ontwikkeld voor publicatie van deze studie, geeft geen specifiek advies uit over deze streefwaarden en ook de auteurs brengen geen advies uit over naar welke streefwaarden hun voorkeur uitgaat.

Farmacologie

In de richtlijnen wordt expliciet gesteld dat er op basis van de huidige literatuur geen voorkeur uitgesproken kan worden voor een bepaald bloeddrukver-

| | NU1 | NU2 | NU3 | NU4 | NU5 |
|---|---|--|--|--|--|
| Definities PIH matig ernstig | Systolisch > 140; diastolisch > 90 Ernstig of matig Nno | Matig: Systolisch ≥ 140 mmHg en < 160 mmHg of diastolisch ≥ 90 mmHg en < 110 mmHg. Ernstig: systolische ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg. | Matig: systolisch 140-159 mmHg of diastolisch 90-109 mmHg. Ernstig: systolische bloeddruk = 160 mmHg of diastolisch = 110 mmHg. | Diastolisch > 90 mmHg en/of systolisch > 140 mmHg Ernstig of matig Nno | Diastolische tensie bij ten minste 2 metingen > 90 mmHg Diastolische tensie bij ten minste 1 meting > 110 mmHg Systolische tensie bij ten minste 1 meting > 140 mmHg |
| Definities PE matig ernstig | Matig: diastolische RR kleiner of gelijk 110 mmHg in afwezigheid van klinische verschijnselen van PE Ernstig: diastolische RR groter of gelijk 110 mmHg met klinische verschijnselen van PE | Matig: systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of diastolisch < 110 mmHg in afwezigheid van klinische verschijnselen Ernstig: systolische ≥ 160 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg, of bij lagere bloeddruk waarden indien pre-eclampsische klachten of proteinurie > 5 g/24 u. of creatinine > 106 $\mu\text{mol/l}$, tenzij eerder verhoogd of HELLP-syndroom | Alleen protocol over hypertensie. PE zal in ander protocol staan? | Zwangerschapshypertensie met proteinurie Ernstig: PE met een van de volgende kenmerken: - Diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg of systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg - Combinatie van hypertensie met proteinurie van $\geq 5\text{gr}/24$ uur - Oligourie $\leq 50\text{ml}/24$ uur, of < 25 ml/uur gedurende 3 uur - Cerebrale of visuele stoornissen - Longoedeem of cyanose - Pijn in epigastrio of rechter bovenbuik - Gestoorde leverenzym waarden - Trombocytopenie - Foetale groeivertraging | Matig: bij een diastolische bloeddruk < 110 mmHg in afwezigheid van klinische verschijnselen Ernstig: bij een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg, of indien klinische verschijnselen bestaan. |
| Bepaling proteinurie | Proteinurie: 300 mg / 24 u. urine ≥ 500 mg/l of een teststrook 1+ of hoger (= 300mg/l) in portie urine | > 300 mg/24 u. of \geq albumin 2+ of eiwit/kreatinine ratio ≥ 30 mg/mmol | ≥ 300 mg/24 u. | ≥ 300 mg/24 u. of $\geq 2+$ proteinurie in dipstick EKR ≥ 30 mg/mmol is suggestief voor significante proteinurie | ≥ 300 mg/24 u. |
| Risicofactoren | - Meerling- en molazwangerschap - Aantal chromosomale afwijkingen - Chronische hypertensie - Chronische vaat- en nieraandoeningen - Dislipidemie - SLE - Antifosfolipidensyndroom - Diabetes - Adipositas - Leeftijd > 40 jaar - Nullipara - Positieve familieanamnese - Sub-Sahara-Afrikaanse herkomst | - Nullipariteit - PE in vorige zwangerschap - Meerling/mola/chromosomale afw - Chronische hypertensie - Pre-existente vaat/nierziekten - Pre-existente D.M. - Adipositas - > 37 jaar - Hyperhomocysteinemie - Trombofilie - FA met PE en eclampsie | Nno | Nno | - Meerling- en molazwangerschap en een aantal chromosomale afwijkingen (met name triploidie). - Afwijkingen op cardiovasculair gebied: chronische hypertensie, chronische vaat- en nieraandoeningen, dislipidemie, SLE, antifosfolipidensyndroom, diabetes, adipositas, leeftijd > 40 jaar, en mogelijk een aantal aandoeningen die worden gekenmerkt door trombofilie. - Nullipariteit - Vrouwen met een zuster of moeder die pre-eclampsie heeft doorgemaakt, - Vrouwen van sub-Sahara-Afrikaanse herkomst |
| Start anti-hypertensiva bij | Systolisch > 170 mmHg Diastolisch > 110 mmHg | Systolisch > 160 mmHg Diastolisch > 100 mmHg | Nno | diastole ≥ 100 mmHg en/of systole ≥ 150 mmHg bij herhaling gemeten met minimaal interval 4 uur. | Diastole > 110 mmHg, tenzij bij chronische/essentiele hypertensie (90 mmHg) of lab-afwijkingen/pre-eclampsie |
| Streefwaarden | Systolisch: 140 - 160 Diastolisch: 90 - 105 | Systolisch < 160 mmHg Diastolisch 90 - 100 mmHg | Nno | Systolisch ≤ 140 mmHg Diastolisch ≤ 90 mmHg | Nno |
| Type antihypertensiva bij de novo instelling (onderscheid i.v. en oraal) | 1e keus: Methylodopa, max 3dd 750 2e keus: Adalat Indien acute daling vereist of RR diastolisch > 120 mmHg: labetalol of ketanserin i.v. | 1e keus: methylodopa, max 3dd 500 2e keus: adalat oros of retard 3e keus: labetalol oraal, max 3dd 600 Spoedbehandeling: Nifedipine 10 mg (1) labetalol iv (2) nicardipine iv | Nno | 1e keus: Labetalol (Trandate) 2e keus: Methylodopa (Aldomet) 3e keus: Nifedipine (Adalat OROS) Indien maximale dosis van eerste keuze middel bereikt dan pas overgaan op 2e adjuvante antihypertensivum. i.v. therapie: 1e keus: labetalol 2e keus: Nicardipine (op 1C) | Bij hypertensie, orale medicatie: 1e keus: methylodopa 2e keus: labetalol of nifedipine i.v. medicatie 1e keus: labetalol 2e keus: nicardipine 3e keus: ketanserin |
| Start MgSO₄ | Bij ernstige preeclampsie* | - hyperreflexie met clonus - insult - Combinatie lab afwijkingen en/of ernstige hoofdpijn en/of hyperreflexie en/of zeer ernstige hypertensie | Nno | Bij ernstige pre-eclampsische klachten of een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg en/of systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg | Preventie en behandeling eclampsie, Nno |
| Opname indicatie | Nno | Maternaal - RR > diastolisch 100 mmHg of systolisch > 160 mmHg - (Pre-)eclampsische klachten - Afwijkende lever- en/ of nierfuncties (H)ELLP syndroom Foetaal - Alleen bij actief beleid - Absent en reversed end-diastolic flow van de arteria umbilicalis - Afwijkend CTG - Afwijkende Doppler ductus venosus | Nno | Nno | Klinische opname indien diastolische tensie > 105 mmHg of proteinurie |
| Inductie partus | Nno | Vanaf 37 weken nastreven | Nno | - Bij zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie ≥ 37 weken: inleiding - Bij ernstige pre-eclampsie ≥ 34 weken: inleiding - Bij ernstige pre-eclampsie ≥ 32 en < 34 weken: corticosteroiden toedienen, stabiliseren en afhankelijk van maternale conditie inleiding of prim SC na 48h | Bij PIH vanaf AD 37 weken streven naar termineren zwangerschap |

| | NU1 | NU2 | NU3 | NU4 | NU5 |
|--|-----------------------------------|--|-------------------------|---|--|
| Beleid postpartum | 24 u. postpartum klinische opname | Nno | 24 u. postpartum opname | Streefwaarde bloeddruk <140/90, bij diabetes <130/85. Bij zwangerschapshypertensie: minimaal 24 u. klinische observatie. Bij pre-eclampsie: minimaal 48 uur klinische observatie. | 48 uur klinische opname |
| Beleid volgende zwangerschap | Nno | Indien ernstige pre-eclampsie e.c.i.< 34 weken in de anamnese, dan kan vanaf positieve hartactie profylaxe met Ascal 80-100 mg per dag tot en met 36 weken overwogen worden. | Nno | Nno | Nno |
| Follow up op cardio-vasculaire aandoeningen | Nno | Nno | Nno | Nno | Overweeg verwijzen naar universitair medisch centrum voor vasculair onderzoek Wijs vrouwen en hun huisarts op: - Associatie hypertensieve aandoeningen zwangerschap met hypertensie & complicaties op latere leeftijd. - Geen proteïnurie en geen hypertensie, verhoogd risico nieraandoening, echter absoluut risico laag, dus geen indicatie controle. - Advies 1x/jaar RR-meting bij huisarts |

Alle protocollen definiëren zwangerschapshypertensie als volgt: gemeten na twintig weken, voorheen normotensief en binnen drie maanden postpartum weer normotensief. Bovendien op twee momenten gemeten. Protocollen zijn willekeurig en verspreid over Nederland gekozen.

Afkortingen: MgSO₄ = magnesiumsulfaat; Nno = niet nader omschreven; NU = niet-universitaire opleidingskliniek; PE = pre-eclampsie; PIH = pregnancy induced hypertension; PP = postpartum; RR = bloeddruk; U = universitaire opleidingskliniek.

lagend medicament. Dit komt ook duidelijk naar voren in de protocollen. Voorkeuren zijn overwegend gebaseerd op eigen ervaringen en logistieke overwegingen. De gebruikte medicamenten zijn alle in overeenstemming met de opties die worden genoemd in de richtlijnen. Zoals eerder genoemd, is er slechts één transmuraal protocol en zijn de andere protocollen alleen opgesteld voor de betreffende kliniek. Hierin schuilt een potentieel gevaar. Het lijkt ons wenselijk dat er regionale afspraken worden gemaakt over het gebruik van (intraveneuze) bloeddrukverlagende medicijnen. Dit lijkt vooral belangrijk voor patiënten met een ernstige hypertensie of pre-eclampsie, voor wie overplaatsing naar een tertiair centrum geïndiceerd is, opdat er geen situaties ontstaan waarbij patiënten worden overgeplaatst naar een kliniek waar onvoldoende ervaring is met de reeds ingestelde (intraveneuze) therapie.

Inductie van de baring

Het is opvallend dat slechts in een aantal protocollen een beleid wordt geformuleerd ten aanzien van inductie van de baring. Ook in beide landelijke richtlijnen wordt hier geen advies over gegeven. In de afgelopen jaren zijn er twee belangrijke Nederlandse studies verschenen over dit onderwerp. De HYPITAT-1-trial toont aan dat inleiding van vrouwen met zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en matige pre-eclampsie in de à terme periode (>37 weken) gepaard gaat met minder progressieve ziekte naar ernstige hypertensie, terwijl de kans op een (spontaan) vaginale partus ongeveer gelijk blijft.⁸ De HYPITAT-II-trial laat zien dat bij een zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie en matige pre-eclampsie er tussen de 34 en 37 weken zwangerschapsduur, indien de klinische conditie het toelaat, het beste een expectatief beleid kan worden gevolgd gezien het toegenomen risico op

neonatale complicaties, met name neonataal respiratoir distress-syndroom.⁹ Uit ervaringen van AIOS uit de praktijk blijkt echter dat resultaten van de HYPITAT-1-trial wisselend worden geïnterpreteerd en toegepast. Dit wordt ondersteund door een evaluatiestudie waaruit blijkt dat landelijk het aantal inleidingen bij hypertensie of milde pre-eclampsie na 36 weken is gestegen van 58,3% naar 67,1%.¹⁰ In de praktijk betekent dit dus dat een patiënt in ziekenhuis A wel ingeleid zal worden vanaf 37 weken, waarbij in ziekenhuis B eerst nog een expectatief beleid zal worden gevoerd.

Postpartumbeleid en volgende zwangerschap

In totaal hebben zeven van de negen protocollen een postpartumbeleid geformuleerd in hun protocol. De focus hierbij ligt op de opnameduur postpartum en de streefwaarden voor bloeddrukbehandeling. De opnameduur postpartum varieert van 24 tot 48 uur. Slechts drie protocollen geven een advies over het te voeren beleid in de volgende zwangerschap, dit terwijl er in de landelijke richtlijn wel een duidelijk advies wordt gegeven over de mogelijkheid tot gebruik van acetylsalicylzuur na een ernstige pre-eclampsie. In onze ogen behoort er in een protocol voor hypertensieve aandoeningen een duidelijk postpartumbeleid en advies voor een volgende zwangerschap te staan. Niet alleen om er voor te zorgen dat de zorg in deze periode effectief en veilig verloopt, maar ook zodat patiënten hier eenduidige informatie over krijgen.

Follow-up op cardiovasculaire risicofactoren

In 2013 is op initiatief van de NVOG een multidisciplinaire richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement

na een reproductieve aandoening ontwikkeld in samenwerking met de huisartsen, cardiologen, internisten, neurologen en radiologen.¹¹ Voor vrouwen met een zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie is het relatieve risico op hart- en vaatziekten weliswaar toegenomen, maar lijkt dit risico beperkt.¹² Er wordt dan ook geen aanvullende *follow-up* en diagnostiek geadviseerd voor vrouwen met zwangerschapshypertensie. Voor vrouwen met een doorgemaakte pre-eclampsie is duidelijk een toegenomen relatief en absoluut langetermijnrisico op hart- en vaatziekten.¹² Voor deze groep vrouwen is er een aantal adviezen geformuleerd. Allereerst wordt geadviseerd frequente bloeddrukcontroles postpartum te verrichten, tot de patiënte weer normotensief is. Verder wordt geadviseerd om patiënten na pre-eclampsie te *counselen* om een optimale cardiovasculaire gezondheid na te streven door adviezen te geven met betrekking tot een gezonde leefstijl. Uitgangspunten zijn: stoppen met roken, gezonde voeding, voldoende beweging en een optimaal gewicht nastreven. Tot slot wordt aanbevolen om bij deze vrouwen op 50-jarige leeftijd een risicoprofiel volgens de NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement op te laten stellen. In principe zal zij hiervoor worden opgeroepen door haar behandelend huisarts. Het lijkt geen twijfel dat deze vrouwen bovenstaande informatie en leefstijladviezen moeten krijgen van hun behandelend gynaecoloog bij ontslag, zodat zij ook hier zelf initiatieven in kunnen nemen. Uit eigen ervaring weten wij dat in veel klinieken nog te weinig aandacht wordt besteed aan de *follow-up* op cardiovasculaire risicofactoren. Op dit moment heeft slechts één van de huidige protocollen deze kennis daadwerkelijk vertaald naar beleidsadviezen voor de langetermijn-*follow-up* gericht op cardiovasculair risicomanagement.

Slotconclusie

In alle klinieken lijkt de acute zorg voor hypertensieve aandoeningen goed georganiseerd en is een duidelijk lokaal beleid geformuleerd ten aanzien van diagnostiek en behandeling. Voor de medicamenteuze behandeling zijn wel verschillen op te merken per kliniek, maar zijn de overwegingen doorgaans goed vastgelegd. Wij verwachten dan ook geen problemen voor bijvoorbeeld een dienstdoende AIOS die wisselt van kliniek tijdens de opleiding. Het beleid ten aanzien van inductie van de baring ten opzichte van expectatief beleid bij zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie à terme wordt niet eenduidig geformuleerd. In de verschillende protocollen is er ook nog weinig aandacht voor risicofactoren, beleid in volgende zwangerschap en langetermijn-*follow-up* voor cardiovasculaire ziekten. Bij het verder ontwikkelen van de protocollen zou ons advies zijn om deze punten mee te nemen zodat er ook in de niet-acute setting een eenduidig beleid gevolgd kan

worden. Niet in de laatste plaats om onze patiënten van juiste informatie te voorzien. Bij voorkeur dienen deze protocollen een multidisciplinair, transmuraal en regionaal karakter te krijgen. Als laatste is het ons opgevallen dat het beleid rondom hypertensieve aandoeningen in en na de zwangerschap verwoord zijn in twee verschillende landelijke richtlijnen met daarbij nog een addendum. Het lijkt ons wenselijk dat dit in de toekomst wordt samengevoegd of dat er duidelijk wordt verwezen naar de aanvullende informatie die in elke richtlijn te vinden is.

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn Hypertensieve aandoeningen*. Datum goedkeuring 2005-05-20, verantwoording NVOG, versie 2.0.
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*. Datum goedkeuring: 2012-03-07, verantwoording NVOG, versie: 1.0.
3. Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, et al. *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX-XIV.
4. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, et al. *Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 769-77.
5. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. *Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 893-5.
6. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Addendum bij multidisciplinaire richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap uit 2011*. Datum goedkeuring: 2014-05-22. Verantwoording NVOG.
7. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. *Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy*. *N Engl J Med* 2015;372:407-417
8. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H et al. *Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial*. *Lancet* 2009; 374(9694):979-88.
9. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG et al. *Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial*. *Lancet* 2015; 385(9986):2492-501.
10. van der Tuuk K, Koopmans CM, Groen H et al. *Impact of the HYPITAT trial on doctors' behavior and prevalence of eclampsia in the Netherlands*. *BJOG* 2011; 118(13):1658-60.
11. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn cardiovasculair risicomanagement na een reproductieve aandoening*. Datum goedkeuring 2014-11-13, verantwoording NVOG, versie 1.0.
12. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. *Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study*. *BMJ* 2003; 326: 845.