

Kernboodschappen

- De huisarts wijst op de mogelijkheid van een kinderwenspreekuur zodat paren geïnformeerd en in een zo goed mogelijke gezondheid aan een zwangerschap beginnen.
- Wees bij vrouwen met kinderwens alert op voorgeschreven (chronische) medicatie.
- Inventariseer welke interventies nodig zijn bij vrouwen met chronische aandoeningen.
- Neem een zorgvuldige familieanamnese af bij zowel de man als vrouw.
- Breng arbeidsomstandigheden van de vrouw en man in kaart.
- Adviseer foliumzuur bij een actieve kinderwens.
- Stimuleer zowel mannen als vrouwen op tijd te stoppen met roken.
- Adviseer het gebruik van alcohol in de zwangerschap te vermijden.
- Stimuleer het bereiken van een gezond gewicht.

INLEIDING

De NHG-Standaard Preconceptiezorg geeft richtlijnen voor advisering aan paren met een kinderwens.

Het doel van de nieuwe standaard is huisartsen de kennis aan te reiken om paren goed geïnformeerd en zo gezond mogelijk aan een zwangerschap te kunnen laten beginnen. Verondersteld wordt dat dit de perinatale sterfte verlaagt.¹ De standaard richt zich op paren die zich vóór een eerste of volgende zwangerschap melden bij de huisarts en op paren met wie de huisarts preconceptiezorg bespreekt op grond van bekende factoren die de zwangerschap ongunstig kunnen beïnvloeden.

Uit onderzoek blijkt dat vrouwen zich het liefst door de huisarts laten informeren op het gebied van preconceptiezorg.² Preconceptiezorg sluit aan bij het werk en de positie van de huisarts, die dicht bij de patiënt staat en bekend is met diens persoonlijke omstandigheden.

Preconceptiezorg omvat ten eerste een

risico-inventarisatie, een hulpmiddel hierbij is de *ZwangerWijzer*, een vragenlijst die paren vóór het consult invullen. De standaard beschrijft vervolgens welke interventies plaatsvinden, welke algemene voorlichting de huisarts geeft en gaat tenslotte in op gedragsverandering ten aanzien van roken, alcohol, drugs en overgewicht. De voorlichting omvat niet alleen adviezen die preconceptieel van belang zijn, maar ook adviezen die van toepassing zijn in de vroege zwangerschap, wanneer de vrouw nog niet onder controle is bij de verloskundige hulpverlener. In deze periode is de foetus extra kwetsbaar omdat organen en placenta worden gevormd.

Afhankelijk van de gevonden risico's

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

zullen meerdere consulten of hulpverleners (bijvoorbeeld de POH bij leefstijladviezen) nodig zijn.³

Het verdient aandacht om de juiste balans te vinden tussen het zo goed mogelijk informeren van paren over risico's en het recht van mensen om niet alles te hoeven weten. Ook moet voorkomen worden dat er te veel nadruk komt te liggen op risico's, aangezien zwangerschap in principe een fysiologische gebeurtenis is. Ongeacht of de huisarts besluit zelf preconceptiezorg aan te bieden dan wel te verwijzen naar een andere hulpverlener (verloskundige) verkeert hij in de unieke positie dat hij de doelgroep kan attenderen op de wenselijkheid van een preconceptieconsult bij gebleken risico's.

ACHTERGRONDEN

Nederland kent een relatief hoge perinatale sterfte (sterfte vanaf 22 weken zwangerschap tot 4 weken na geboorte) vergeleken met andere Europese landen, namelijk 1 op de 100.⁴ Door verschillen in registratie van neonatale sterfte tussen landen onderling is het lastig de waargenomen verschillen goed te verklaren. Vergeleken met andere Europese landen blijken er in Nederland relatief veel oudere moeders te zijn en meerlingzwangerschappen. Toch kunnen deze oorzaken het verschil met andere landen niet verklaren.

De belangrijkste risicofactoren voor perinatale sterfte in Nederland zijn vroeggeboorte, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen.

Onderzoeken over de effectiviteit van preconceptiezorg als een totaal programma zijn schaars. De onderbouwing van het verband tussen vele verschillende losse risicofactoren en zwangerschapsuitkomsten berust overwegend op observationeel onderzoek. Er is geen bewijs dat door een programmatische aanpak (bijvoorbeeld vrouwen en mannen actief oproepen voor preconceptieadvies) de perinatale sterfte verlaagt. Daarom wordt in de standaard niet geadviseerd preconceptiezorg op die manier aan te bieden. Op basis van logisch redeneren wordt in deze standaard het beleid beschreven wat de huisarts zou

kunnen volgen.⁵ Uit onderzoek blijkt dat vrouwen niet angstiger worden door preconceptiezorg.⁶

Items die van belang zijn om te bespreken in de preconceptionele fase om risico's op ongunstige zwangerschapsuitkomst te verlagen betreffen: algemene medische items (medische en obstetrische voorgeschiedenis, erfelijke factoren en medicatiegebruik, waaronder foliumzuurgebruik), omgevingsfactoren (arbeidsomstandigheden, risico op infecties, psychosociale factoren) leefstijlfactoren (roken, alcohol, drugs en gewicht).

Speciale aandacht in de preconceptiezorg vragen lager opgeleiden en allochtonen. In deze groepen komt een ongezonde leefstijl meer voor en bestaat relatief meer onbekendheid met risicofactoren tijdens de zwangerschap.

ALGEMEEN MEDISCH

Medische voorgeschiedenis

Bij het preconceptieconsult wordt nagegaan of een toekomstig ouderpaar een aandoening heeft die wordt beïnvloed door de zwangerschap of die van invloed is op de zwangerschap. Informatie over diabetes mellitus, epilepsie, hypertensie, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, astma, trombose, depressie/angststoornis, aangeboren hartafwijkingen en fenylyketonurie (PKU) wordt verderop in de standaard gegeven bij *Beleid, Algemeen Medisch*. Dit is echter een selectie van de meest voorkomende aandoeningen die invloed kunnen hebben op de zwangerschap en waar interventie of advies mogelijk is. Het zeldzaam voorkomende PKU is opgenomen omdat strikte hervatting van het dieet veel schade bij het kind kan voorkomen.

Obstetrische voorgeschiedenis

De etiologie van zwangerschapscomplicaties is multifactorieel, maar een aantal complicaties heeft determinanten die preconceptioneel te beïnvloeden zijn. Bij vroeggeboorte en kinderen met een laag geboortegewicht kunnen roken, stress, voeding en maternale BMI een rol spelen. De herhalingsrisico's zijn afhankelijk van de oorzaak en het behandelen van beïnvloedbare factoren.

Bij een vroeggeboorte is gebleken dat de herhalingskans groter is naarmate deze vroeger in de zwangerschap plaatsvond en als de vrouw meer dan één prematurre bevalling heeft meegemaakt.⁷

Erfelijke aandoeningen

Bij preconceptiezorg staat de geïnformeerde keuze centraal. Genetische aanleg is niet beïnvloedbaar en heeft daardoor een heel andere rol dan de al-

gemene risico-inventarisatie in de preconceptiezorg. De kans op een kind met een erfelijke aandoening is niet alleen vergroot bij erfelijke aandoeningen in de familie, maar ook bij consanguïene relaties. In de algemene populatie is de kans 2 tot 3% op een kind met een zodanig ernstige aangeboren aandoening dat het in het eerste levensjaar medische zorg nodig heeft. Kinderen uit consanguïene relaties (neef-nichtrelatie)

Abstract

De Jong-Potjer LC, Beentjes M, Bogchelman M, Jaspar AHJ, Van Asselt KM. NHG-Guideline Preconception care. Huisarts Wet 2011;54(6):310-26.

The Dutch College of General Practitioners (NHG) has developed a guideline on preconception care. The guideline covers risk assessment, medical interventions, education, and lifestyle recommendations concerning smoking, use of alcohol and drugs, and weight. The purpose of the guideline is to help general practitioners answer the questions couples may have when starting a family, so that they are fully informed about the importance of preconception health.

The Netherlands has a high perinatal mortality rate compared with other European countries, and this can only partly be explained by the relatively high proportion of older mothers and multiple pregnancies. The main causes of perinatal death are preterm birth, low birth weight, and congenital disorders. Preconception care may lower the perinatal death rate, although there is currently no evidence to support this.

Information should be obtained from prospective parents regarding medical history, obstetric history, use of medication, genetic factors, work circumstances, risk of infections, socioeconomic factors, lifestyle factors (smoking, use of alcohol and drugs), and weight. The guideline describes how these factors can influence pregnancy and how pregnancy can influence these factors. Blood tests are only recommended in the case of suspected diabetes or high risk of diabetes like body mass index higher than 30, Hindu descent, history of gestational diabetes (serum glucose), sexually transmitted diseases (test STD), rubella, varicella, parvovirus B19 (serology), Graves disease (antibody TSH receptor); use of anti-epileptic medication (serum folic acid); or high risk of haemoglobinopathies (carrier test).

The guideline provides information about the management of diabetes mellitus, epilepsy, congenital heart disease, hypertension, thyroid disease, asthma, thrombosis, depression and anxiety disorders, and phenylketonuria before and during pregnancy. Prospective mothers are generally advised to take a folic acid supplement daily (at least 0.4 mg) from 4 weeks before attempting conception until 10 weeks after the last menstruation and to stop smoking. The general practitioner should warn prospective parents against using medications without the advice of a doctor who knows that the couple is trying to conceive. Measures to prevent listeriosis or toxoplasmosis are relevant once the woman has become pregnant. Lastly, the guideline provides information about nutrition, working conditions, travelling, vaccinations, age and the risk of adverse events, and how obstetric care is organized in the Netherlands.

Key messages:

- Inform prospective parents about the availability of preconception care, to ensure that women are in optimal health before becoming pregnant.
- Advise women hoping to become pregnant about prescribed medications, especially those for chronic disorders.
- Identify which interventions are necessary in women with chronic disorders.
- Take a detailed family medical history from both partners.
- Evaluate the working conditions and environment of both partners.
- Recommend folic acid supplementation.
- Encourage both partners to stop smoking.
- Advise women to avoid alcohol during pregnancy.
- Encourage women to reach a healthy weight.

hebben een extra kans van 1 tot 2% op een dergelijke aangeboren aandoening.⁸ Dragerschap van hemoglobinopathieën (thalassemie en sikkelcelziekte) in ons land is aanzienlijk toegenomen door immigratie.⁹ Veel niet-Noord-Europese landen kennen een verhoogd dragerschap, bijvoorbeeld in landen rond de Middellandse Zee is de prevalentie van thalassemie dragerschap 1 op 15. Wanneer beide ouders drager zijn van een hemoglobinopathie is er een kans van 25% op een ernstig aangedaan kind. De huidige hielprikscreening identificeert aangedane kinderen en dragerschap. Het preconceptieconsult is een goed moment om in te gaan op de mogelijkheid van dragerschapsscreening. De meest voorkomende erfelijke aandoening in Noord-Europa is cystic fibrosis, tevens een autosomaal recessieve ziekte, de dragerschapsfrequentie is ongeveer 1 op 30.¹⁰

Medicatie

Bewezen teratogene middelen bij de moeder zijn: isotretinoïne (zie NHG-Standaard Acne), ACE-remmers, statinen, androgenen/testosteronderivaten, carbamazepine, cumarinen, foliumzuurantagonisten, thalidomide, lithium, fenytoïne, streptomycine, tetracyclinen en valproïnezuur. Deze lijst is niet uitputtend en middelen die hier niet worden genoemd zijn niet per definitie veilig voor de zwangerschap.¹¹ De Teratologie Informatie Service (TIS) van Lareb (telefoonnummer 073-6469702) verzamelt onderzoek en observationele informatie over medicatie en teratogenen. Hierdoor kunnen zij genuanceerd informatie verstrekken over mogelijke schadelijke stoffen (alleen voor professionals).

OMGEVINGSFACTOREN

Arbeidsomstandigheden

In een aantal beroepen bestaat er een verhoogde kans op contact met schadelijke stoffen of radioactieve straling die verminderde vruchtbaarheid, aangeboren afwijkingen of vroeggeboorte kunnen veroorzaken. Dit geldt onder andere voor vrouwen en mannen werkzaam in chemische of farmaceutische

industrieën, apotheken, operatiekamers, isotoopenlaboratoria, drukkerijen, chemische wasserijen en wellicht ook voor onderhoudsschilders en autospuiters. Sommige stoffen zoals organische oplosmiddelen of bestrijdingsmiddelen zouden invloed hebben op de spermatogenese en mannen wordt geadviseerd blootstelling te vermijden vanaf drie maanden voor het stoppen van anticonceptieve maatregelen, overeenkomend met de rijpingstijd van spermatozoa. Van veel stoffen is de schadelijkheid overigens niet bekend. Naast de Teratologie Informatie Service, die informatie kan geven over reprotoxische stoffen bij mannen en vrouwen, kunnen professionals ook terecht bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) over werkomstandigheden die schadelijk kunnen zijn voor de vruchtbaarheid en de zwangerschap (telefoonnummer 020-566 5387).

Beeldschermen, magnetrons en soortgelijke stralingsbronnen zijn niet bewezen schadelijk. Andere fysische factoren zoals lawaai, extreme temperaturen en lichaamstrillingen hebben mogelijk later in de zwangerschap ongunstige effecten, aanpassingen op het werk in de preconceptionele fase is niet nodig. Lichamelijk zwaar werk en werken in ploegendienst worden bij vrouwen in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Werkstress, ook in het eerste trimester, lijkt geassocieerd te zijn met een lager geboortegewicht.¹²

Infectierisico

Tijdens de zwangerschap is er een verminderde afweer tegen virussen en intracellulaire micro-organismen.¹³ Zwangeren hebben meer kans op deze infecties, zij kunnen ernstiger verlopen en sommige van deze infecties hebben ook effect op de foetus, zoals listeria,¹⁴ CMV,¹⁵ varicella, parvo-virus,¹⁶ toxoplasmosis¹⁷ en rubella.¹⁸ De vaccinatiestatus van vooral rubella ('rode hond') is van belang, aangezien infectie in de vroege zwangerschap het congenitaal rubelasyndroom kan geven. Eventueel kan preconceptioneel gevaccineerd worden. Ook een primo-infectie van varicella in de vroege zwangerschap kan aan-

geboren afwijkingen geven. Veel autochtone vrouwen hebben varicella doorgemaakt. Serologiebepaling kan plaatsvinden als er anamnestic twijfels zijn over een doorgemaakte varicella.¹⁹ Wanneer vrouwen beroepsmatig met jonge kinderen in contact komen adviseert de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), voorafgaand aan de zwangerschap serologie op het parvovirus te bepalen. Seropositieve vrouwen kunnen worden gerustgesteld en bij seronegatieve vrouwen zijn maatregelen, zoals de werkplek vermijden bij uitbraak van de vijfde ziekte nodig.

Sommige soa's hebben een ongunstige invloed op de zwangerschap. Zwangeren worden tijdens het eerste trimester gescreend op HIV. Onderzoek op de aanwezigheid van hepatitis B en HIV bij hoogrisicogroepen vóór de zwangerschap heeft als voordeel dat de aandoening behandeld kan worden en eerder nagedacht kan worden over de consequenties van de aandoening op de vrouw en toekomstig kind. Chlamydia-infecties kunnen leiden tot salpingitis, infertilititeit en ectopische zwangerschap. Onbehandelde chlamydia kan vroeggeboorte geven en ernstige conjunctivitis of pneumonie bij de neonat.²⁰

Sociaaleconomische factoren

Vrouwen uit grote steden en met name uit achterstandswijken hebben een verhoogde kans op ongunstige perinatale uitkomsten door clustering van ongunstige leefomstandigheden. Bovendien predisponeren ongunstige leefomstandigheden voor huiselijk en seksueel geweld en stress.²¹ Roken en ruim alcoholgebruik komen veel voor in deze groep. Zwangerschappen bij deze vrouwen zijn vaker ongepland en zullen mogelijk preconceptioneel minder te beïnvloeden zijn.

LEEFSTIJLFACTOREN

Roken

Roken leidt tot verminderde vruchtbaarheid. Rokende vrouwen hebben 2 tot 3 keer zoveel kans op een kind met een laag geboortegewicht (minder dan 2500 g). Ook is er een toegenomen kans

op vroeggeboorte (70% meer kans), placenta praevia en solutio placentae (beiden ongeveer 60% meer kans) en perinatale sterfte beschreven (ongeveer 50% meer kans). Rokende moeders hebben dubbel zo veel kans op wiegendood bij hun kind. Roken in het bijzijn van de zwangere (passief roken) geeft verhoogde risico's op deze ongunstige uitkomsten.

Stoppen met roken vroeg in de zwangerschap (voor de 16e week) brengt het risico op vroeggeboortes en het gemiddelde geboortegewicht terug naar het niveau van niet-rooksters.²²

Alcohol

Ruim alcoholgebruik is nadelig voor de vruchtbaarheid en de ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap.²³ Bij gebruik van meer dan 8 eenheden per dag bestaat een kans van meer dan 30% op ernstige afwijkingen bij het kind. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van 1 tot 2 eenheden per dag leidt tot een toename van het aantal miskramen en doodgeboorten. Aangezien een veilige ondergrens niet te geven is en belangrijke ontwikkelingsstadia van de vrucht onder invloed van alcohol ongunstig kunnen verlopen, wordt geadviseerd gebruik van alcohol tijdens de zwangerschap te vermijden. Ook wordt aangenomen dat incidenteel gebruik van veel alcohol (*binge* drinken) door hoge piekwaarden in het bloed schadelijk is voor de ontwikkeling van het kind.²⁴

Drugs

Niet altijd is duidelijk of de drugs zelf of ander middelengebruik of psychosociale omstandigheden ongunstige zwangerschapsuitkomsten geven. Cannabis en cocaïne worden van alle soorten drugs het vaakst gebruikt in de zwangerschap. Cannabis is mogelijk geassocieerd met verminderde foetale groei. Dat er vaak ongunstige zwangerschapsuitkomsten zijn bij cannabisgebruikers komt mede doordat zij vaker alcohol gebruiken en roken. Voor cocaïne is meer bewijs dat het schadelijk is voor de groei, tevens is er een toegenomen kans op miskraam, pre- en dysmatuuriteit, solutio placentae en congenitale afwijkingen. Het ge-

bruik van heroïne en methadon tijdens de zwangerschap lijkt de kans op groeistoornissen en perinatale morbiditeit ten gevolge van het neonataal abstinetiesyndroom te verhogen.²⁵

Er is onvoldoende bekend over de invloed van paddo's, smart drugs of GHB op vruchtbaarheid, de zwangerschap en het kind.

Gewicht

Vrouwen met een BMI > 30 worden minder gemakkelijk zwanger en hebben een groter risico op complicaties, zoals diabetes en hypertensie tijdens de zwangerschap en complicaties tijdens de baring. Dit geldt in mindere mate bij een BMI van 25 tot 30. Ook ondergewicht (BMI < 19) kan de fertiliteit verminderen. Bij vrouwen met ondergewicht lijken intra-uteriene groeivertraging en vroeggeboorte iets meer voor te komen dan bij mensen met een normaal gewicht.²⁶

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Vorbereiding op het preconceceptieconsult

Ook als er al gerichte vragen zijn wordt een goede voorbereiding van het preconceceptieconsult geadviseerd. Laat het paar ter voorbereiding op het consult de vragenlijst van *ZwangerWijzer* invullen, digitaal via www.zwangerwijzer.nl, of schriftelijk (www.nhg.org/pcz).²⁸ Geef laaggeletterden of paren met onvoldoende begrip van de Nederlandse taal alternatieven, zoals afname van de lijst door assistente, hulp van tolkentelefoon of voorlichters eigen taal en cultuur (VETC).

Voorafgaand aan het consult ontvangt de huisarts de ingevulde vragenlijst van het paar. Ga in een eerste evaluatie vóór het consult na of de vrouw medicatie gebruikt die teratogeen is of waarvan gebruik ongewenst is door te weinig kennis over de effecten in de zwangerschap. Overleg alvast zonodig met de apotheker of Teratologie Informatie Service.¹¹ Ga ook na of de vrouw bekend is met een (chronische) aandoening die van invloed is op de zwangerschap en waarbij een vroege interventie een ongunstige zwangerschapsuitkomst uitkomst kan voorkomen. Spreek vervolgens ten min-

ste één dubbelconsult af om de diagnose af te ronden, de gevonden risico's te bespreken en voorlichting te geven.

Anamnese

Exploreer welke vragen bij het paar leven.²⁹ Voor informatie voor vragen over vruchtbaarheid en seksuele problemen die samenhangen met de kans op zwanger worden, zie de NHG-Standaard Subfertiliteit. Neem daarna de items van de vragenlijst met het paar door en vraag waar nodig aanvullende informatie. Informeer bij de vrouw naar door-gemaakte waterpokken.¹⁵ Bespreek het risico op een soa, vraag hiervoor naar onbeschermd contacten in de laatste drie jaar.¹⁹

Inventariseer of er problemen zijn op het gebied van wonen, financiën of relatie die gepaard gaan met veel stress. Vraag bij problemen na welke steun ontvangen wordt vanuit de sociale omgeving of partner.²⁰

Lichamelijk onderzoek

Bepaal lengte en gewicht bij de vrouw en bereken de BMI.

Preconceptiezorg in de dagelijkse praktijk

De huisarts als dossierhouder en generatist kan bijdragen aan de tijdige inventarisatie van risico's bij vrouwen en mannen met kinderwens. Bijna 80% van de patiënten tussen 20 en 44 jaar oud heeft één keer per jaar contact met de huisartspraktijk. Hierdoor kan de huisarts in de dagelijkse praktijk het volgende doen:

- Attendeer vrouwen op de wenselijkheid van een preconceceptieconsult bij diagnosen die een zwangerschap kunnen beïnvloeden, ook indien de huisarts niet de hoofdbehandelaar is.
- Vraag naar kinderwens bij het voorschrijven van medicijnen en pas deze zo nodig aan.
- Kies bij chronische medicatie bij vrouwen bij wie kinderwens ooit een rol speelt voor veiliger alternatieven (over het algemeen de middelen waar meer ervaring in de zwangerschap mee is).
- Benadruk bij chronische medicatie de wenselijkheid om tijdens een preconceceptieconsult de noodzaak van medicatie te heroverwegen of eventueel te schakelen naar veiligere alternatieven.
- Andere momenten om in de dagelijkse praktijk preconceceptiezorg aan te stippen kunnen zijn bij vragen over anticonceptie, soa's, of eventueel bij uitstrijkjes.²⁷

Meet de bloeddruk als uitgangswaarde bij de vrouw.³⁷

Aanvullend onderzoek

Het volgende laboratoriumonderzoek (bij de vrouw) wordt aangevraagd:

- Bij aanwijzingen voor diabetes, BMI van 30 of meer, Hindoestaanse afkomst, zwangerschapsdiabetes in voorgeschiedenis: nuchter glucose.³⁰
- Bij klachten die kunnen wijzen op een soa of bij seksueel risicogedrag: onderzoek naar de aanwezigheid van chlamydia, gonorrhoe, hepatitis B en/of HIV.
- Bij twijfel aan vaccinatie tegen rubella: antistoffen rubella.
- Bij twijfel aan doorgemaakte varicella: antistoffen varicella.
- Bij werknemers werkzaam in de gezondheidszorg of beroepsmatig contact met kleine kinderen: serologie parvo B19 (vijfde ziekte).
- Bij gebruik van anti-epileptica: serum-bepaling van foliumzuur.
- Bij de ziekte van Graves: antilichamen tegen TSH-receptor.
- Dragerschaptest op hemoglobinopathie bespreken bij:
 - a. Afkomst uit gebieden met een hoge dragerschapfrequentie van een hemoglobinopathie (Middellandse Zeegebied, Afrika, Azië, Midden-Oosten, Caribisch gebied);
 - b. Bekend met een microcytair hypochroom bloedbeeld of persisterende anemie na ijzersuppletie (zie NHG-Standaard Anemie);
 - c. Familiegeschiedenis van een hemoglobinopathie;
 - d. Een eerder kind in de familie dat met de hielprik is gediagnosticeerd als ziek of drager van een hemoglobinopathie.

Begin dragerschaponderzoek bij de vrouw. Indien zij drager blijkt te zijn, volgt het onderzoek bij de man. Als in de familie al een hemoglobinopathie voorkomt is het beter te verwijzen naar een klinisch genetisch centrum voor onderzoek naar de specifieke mutatie, dan ongericht algemeen dragerschaponderzoek op hemoglobinopathie voor te stellen.

Evaluatie

Vat de risico's samen die uit de ingevulde vragenlijst en bij de verdere diagnostiek bij het paar gevonden zijn en die nadere aandacht behoeven en bespreek de mogelijke maatregelen en benodigde tijdspad (voor details zie *Richtlijnen beleid*).

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kunt u de patiënt de NHG-Patiëntenbrief *Voordat u zwanger wordt* meegeven. Deze brief is gebaseerd op de NHG-Standaard en bevat informatie over preconceptiezorg. (Zie voor een overzicht van alle NHG-Patiëntenbrieven de NHG-website: www.nhg.org/patbrieven.)

RICHTLIJNEN BELEID

Algemene voorlichting

Besteed expliciet aandacht aan het feit dat de kans vele malen groter is dat een kind gezond ter wereld komt dan dat er problemen ontstaan. Ondanks opgevolgde adviezen kan een toekomstige zwangerschap toch gecompliceerd verlopen. Stem de adviezen en de voorlichting af op de situatie en de mogelijkheden van het paar.

De voorlichting betreft niet alleen de maatregelen die preconceptioneel genomen worden maar ook die in de eerste weken van de zwangerschap van belang zijn, aangezien vrouwen zich pas doorgaans na twee maanden zwangerschap bij een verloskundig hulpverlener melden.

Foliumzuurgebruik

Wijs op het belang van het innemen van foliumzuur voor de conceptie. De kans op het krijgen van een kind met een neuralebuisdefect kan gereduceerd worden door vanaf 4 weken voor de conceptie tot en met 10 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie dagelijks 0,4 of 0,5 mg foliumzuur te slikken.³¹ Schrijf aan vrouwen die zelf een neuralebuisdefect hebben of een kind met een neuralebuisdefect hebben gekregen (ook bij toeval ontdekte 2 niet gesloten wervelbogen geldt als zodanig) gedurende dezelfde periode dagelijks 5 mg foliumzuur voor.

Medicatie

Omdat sommige geneesmiddelen in het verleden onverwacht ernstige schade aan de vrucht bleken te veroorzaken en de kennis over de effecten van geneesmiddelen op de zwangerschap beperkt is, worden preconceptioneel en tijdens de zwangerschap bij voorkeur geen medicijnen (ook geen zelfzorgmiddelen) gebruikt, tenzij op strikte indicatie met vooral 'bewezen' veilige middelen.

Alleen paracetamol mag zonder overleg gebruikt worden. Dit is niet het geval voor NSAID's.¹¹

Voeding

De richtlijnen van goede voeding gelden zowel in de preconceptiefase als tijdens de zwangerschap.³² Aanvullingen in de vorm van vitaminen en mineralen anders dan foliumzuur zijn niet nodig. Vitamine A is in hogere doseringen schadelijk voor de vrucht.

Het gebruik van grote hoeveelheden cafeïne wordt in verband gebracht met verminderde foetale groei en mogelijk miskramen. Cafeïne is een bestanddeel in koffie, thee, chocola en sommige frisdranken. Bij consumptie tot drie koppen koffie per dag worden geen nadelige gevolgen gezien. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om cafeïne te ontraden.³³

Arbeidsomstandigheden

Als er factoren zijn die risico's voor en tijdens de zwangerschap met zich meebrengen, adviseer het paar dan bijtijds met de bedrijfsarts te overleggen over noodzaak en mogelijkheden voor tijdige aanpassing van de arbeidsomstandigheden.

Een bedrijfsarts kan tijdens een preventief consult aanpassingen van de werkzaamheden in kaart brengen welke preconceptioneel of tijdens de zwangerschap nodig zijn. Bij zelfstandig ondernemers kan de huisarts over reprotoxische stoffen het eerder genoemde TIS benaderen, of het NCVb over werk-omstandigheden. Er is geen onderzoek dat aantoont dat factoren zoals lage doses ioniserende straling, lawaai en werken in ploegendiensten preconceptioneel belastend zijn, hetgeen wel ge-

vonden is voor de zwangerschap.

Laat vrouwen met een negatieve serologie voor parvo B19 (vijfde ziekte) werkzaam in de gezondheidszorg of werkend met kleine kinderen contact opnemen met de bedrijfsarts wanneer zij zwanger zijn geworden.

Reisplannen

Adviseer een kinderwens kenbaar te maken bij het reizigersadviesgesprek indien de vrouw een reis zal maken naar landen met een verhoogd infectierisico.³⁴ Weeg risico's af voor reizen naar gebieden waar malaria of gele koorts voorkomt. Zowel de preventieve maatregelen tegen deze infectieziekten als de aandoening zelf kunnen ernstige gevolgen hebben voor een zwangerschap.

Vaccinatie

Bied vrouwen die niet of onvoldoende beschermd zijn tegen rubella ter preventie van congenitale rodehond vaccinatie aan. Dit betreft vooral allochtone vrouwen en vrouwen die om principiële redenen niet gevaccineerd zijn als kind.¹⁷ Omdat het rubellavaccin niet los verkrijgbaar is, wordt daartoe gebruik gemaakt van het bof-mazelen-rubellavaccin. Voorkom een zwangerschap tot vier weken na vaccinatie.

Er bestaat inmiddels ook een vaccin tegen waterpokken. Aan vrouwen zonder een doorgemaakte waterpokkeninfectie, kan als zij werkzaam zijn in de gezondheidszorg of (beroepsmatig) in contact komen met kleine kinderen dit vaccin worden aangeboden.¹⁸

Algemene hygiëne

Tijdens de zwangerschap is de weerstand verminderd. Hygiëne is daarom belangrijk in de zwangerschap, zoals regelmatig handen wassen en goede voedselhygiëne.

Onderstaande meer specifieke adviezen ter preventie van toxoplasmose en listeriose gelden zodra de vrouw zwanger is.^{9,13}

Toxoplasmose:

- gebruik handschoenen bij werken in de tuin en verschonen van de kattenbak;
- wees voorzichtig met rauw vlees (verhit

vlees door en door, eet geen rauw vlees, reinig oppervlakken die met rauw vlees in aanraking zijn gekomen);

- was groenten goed.

Listeriose:

- gebruik geen rauwe (ongepasteuriseerde) melk(producten);
- verhit kip, vlees, vis en schaal-/schelpdieren altijd voldoende;
- vermijd risicoproducten. Dit zijn mogelijk gecontamineerde producten die gekoeld worden bewaard en daarna niet of onvoldoende worden verhit. Voorbeelden zijn: paté, gerookte of gemarineerde vis, voorgesneden salades, gerookte mosselen en softijs.

Leeftijd

Adviseer kinderwens niet uit te stellen als dat niet nodig is. Fertiliteitskansen nemen af met toename van de leeftijd. Bovendien is een hoge maternale leeftijd geassocieerd met een grotere kans op zwangerschapscomplicaties en chromosomale afwijkingen bij het kind.³⁵ Invasieve prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie of vlokcentest) wordt aangeboden bij elke zwangere van 36 jaar en ouder.

Verloskundige zorg bij zwangerschap

Leg het verloskundig zorgsysteem uit als dat nog onbekend is. Zwangerschapen zonder verhoogd risico worden begeleid in de eerste lijn bij de verloskundige of verloskundig-actieve huisarts. Laat het paar zich melden bij de verloskundig hulpverlener zodra de zwangerschap bekend is omdat aan elke vrouw de mogelijkheid wordt geboden om vroeg in de zwangerschap deel te nemen aan prenatale screening. Er wordt in het eerste trimester screening aangeboden op trisomie 13, 18 en/of 21 met een combinatie-test. Dit is een kansberekende test op basis van de maternale leeftijd, zwangerschapsduur, de zogenaamde nekplooiemeting en een serumtest uit matернаal bloed op bepaalde zwangerschapseiwitten.³⁶

ALGEMEEN MEDISCH

Belaste obstetrische voorgeschiedenis

Ga na of herhalingsrisico's al bespro-

ken zijn na een gecompliceerde vorige zwangerschap. Consulteer de gynaecoloog bij vroeggeboorte, groeivertraging en ernstige pre-eclampsie of HELLP in de obstetrische anamnese. Aan twee of meerdere miskramen kan een chromosomale oorzaak ten grondslag liggen. Om dit uit te sluiten kan voor beide ouders karyotypering aangevraagd worden (zie verder de NHG-Standaard Miskraam).

Erfelijke aandoening in familie

Bespreek met het paar de mogelijkheid en wenselijkheid om risico's vooraf in te schatten indien blijkt dat er een erfelijke aandoening in de familie voorkomt. Op www.erfelijkheid.nl is informatie te vinden over vele (zeldzame) aandoeningen. Bij aanwijzingen voor een erfelijke aandoening bespreekt de huisarts met het paar verwijzing naar een klinisch genetisch centrum voor meer informatie. Overleg bij twijfel met het klinisch genetisch centrum of verder onderzoek medisch gewenst is. Opties bij een hoog risico op een ernstige genetische afwijking omvatten in een aantal voorkomende gevallen prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).

Als paren tijdens de zwangerschap onderzoek wensen bij de vrucht op genetische aandoeningen waarvan zij mogelijk drager zijn, is het van belang dat deze dragerschapscreening is afgerond voordat de zwangerschap tot stand is gekomen. Dergelijk onderzoek kan afhankelijk van de aandoening vele maanden in beslag nemen.

Als beide partners drager blijken te zijn van één van de hemoglobinopathieën dan hebben zij een risico van 25% op een kind met een ernstige anemie. Dit geldt ook voor de combinaties van de verschillende hemoglobinopathieën. Verwijs het paar voor genetische counseling naar één van de klinisch genetische centra.

Hypertensie

Bij een eerste bloeddrukmeting waarbij een verhoogde bloeddruk wordt gemeten, zal een herhaalde meting nodig zijn

zoals beschreven in de NHG-Standaard CVRM. Verder beleid zal ook mede afhangen van diagnostische stappen beschreven in de genoemde standaard. Gezien de leeftijd van de vrouwen met zwangerschapswens zal maar een klein aantal van hen in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling. Houd rekening bij het instellen op medicatie met mogelijke teratogeniteit. Methyldopa en bètablokkers (labetolol, metoprolol of propranolol) zijn de middelen van keuze. Calciumantagonisten (nifedipine of verapamil) zijn onvoldoende onderzocht in het eerste trimester, ACE-remmers en AT₁-antagonisten zijn teratogeen. Vermijd deze middelen preconceptioneel. Diuretica kunnen de placentaire doorbloeding verminderen en worden liever niet voorgeschreven bij hypertensie.

Zwangerschappen bij vrouwen met hypertensie zijn geassocieerd met prematuriteit, intra-uteriene groeivertraging, solutio placenta en foetale dood. De kans op deze problemen neemt toe met de hoogte van de bloeddruk. Ook het optreden van pre-eclampsie speelt hierin een rol. Vrouwen met hypertensie hebben een kans van 25% om pre-eclampsie te ontwikkelen.

Medicamenteuze behandeling van hypertensie in de zwangerschap geeft geen vermindering van de ongunstige invloed van hypertensie op de zwangerschap.³⁷ Als een patiënte met pre-existente (vóór een zwangerschap) hypertensie zwanger is geworden, is tweedelijns prenatale begeleiding aangewezen.

Schildklierfunctiestoornissen

Vrouwen met hypothyreoïdie hebben tijdens de zwangerschap meer thyroxine nodig. Adviseer vrouwen direct na een positieve zwangerschapstest contact op te nemen met de huisarts om de dosis in eerste instantie met 30% te verhogen.³⁸

De huisarts controleert gedurende de rest van de zwangerschap elke 4 weken de schildklierfunctie en de medicatie wordt bijgesteld, waarbij gestreefd wordt naar een TSH-waarde van 1 tot 2 mU/l.

Vrouwen die voor hyperthyreoïdie behandeld worden met de combinatie van een thyreostaticum en thyroxine worden voor de conceptie verwezen naar de internist voor behandeling met de titratiemethode.³⁹

Na behandeling met radioactief jodium wordt zwangerschap de eerstvolgende 6 maanden afgeraden.

Bij vrouwen met de ziekte van Graves (ook die welke door behandeling hypothyreoid of euthyreoid zijn geworden) worden antistoffen tegen TSH-receptoren bepaald. Deze antistoffen kunnen een foetale hyperthyreoïdie veroorzaken waarvoor tijdens de zwangerschap verwijzing naar de internist en gynaecoloog is geïndiceerd.

Astma

Het is niet nodig om medicatie preconceptioneel af te bouwen. Er zijn aanwijzingen dat onderbehandeling leidt tot een grotere kans op een kind met een lager geboortegewicht.⁴⁰ Streef naar het voorkomen van exacerbaties. De NHG-Standaard Astma bij volwassenen bevestigt aandacht aan medicatieadviezen bij zwangerschap. De voorkeursmedicamenten zijn van kortwerkende beta-sympathicomimetica salbutamol en terbutaline en van de inhalatiecorticosteroiden beclometason en budesonide.

Depressie en angststoornissen

Depressies en angststoornissen kunnen recidiveren tijdens zwangerschap en/of kraambed.

Gebruik van sommige antidepressiva lijkt een hogere kans op een kind met een aangeboren afwijking te geven. Onbehandelde depressies hebben daarentegen ook een negatieve invloed op de zwangerschap. Weeg bij medicatiegebruik samen met de patiënt af of het wenselijk is de medicatie aan te passen, af te bouwen, de dosering te verlagen of het gebruik te continueren.⁴¹

Bij (doorgemaakte) complexe psychiatrie (zoals bipolaire stoornissen, psychose, ernstige depressie) wordt advies gevraagd aan de psychiater. In een aantal ziekenhuizen is er de mogelijkheid voor zogenaamde gecombineerde con-

sultatie van psychiater, gynaecoloog en kinderarts.

Diabetes mellitus type 1 en 2

Vrouwen met diabetes hebben een verhoogd risico op: miskraam, pre-eclampsie, prematuriteit, foetale sterfte, een kind met congenitale aandoeningen, macrosomie, perinatale mortaliteit en postnatale adaptatie (zoals hypoglykemieën). Diabetische retinopathie kan tijdens de zwangerschap sneller verslechteren.

Informeel vrouwen met diabetes over de wenselijkheid van goede glykemische instelling rondom de conceptie, omdat aangetoond is dat dit aangeboren afwijkingen kan voorkomen.⁴² Verwijs vrouwen met zowel diabetes type 1 als 2 met actuele kinderwens naar de internist en de gynaecoloog. Orale bloedglucoseverlagende middelen worden bij voorkeur preconceptioneel omgezet in insuline. Zowel de verloskundige begeleiding als de medicamenteuze begeleiding van diabetes vindt plaats in de tweede lijn.

Epilepsie

Het gebruik van anti-epileptica bij de vrouw is geassocieerd met congenitale aandoeningen.⁴³ Verwijs bij kinderwens naar de neuroloog. Mogelijkheden voor de neuroloog zijn het afbouwen van de medicatie als iemand twee jaar aanvalsvrij is geweest of de epilepsiemedicatie zo mogelijk terugbrengen naar monotherapie in een zo laag mogelijke dosering met een stabiele bloedspiegel. Bepaal het foliumzuurgehalte in het serum bij het gebruik van anti-epileptica. Indien er een foliumzuurdeficiëntie bestaat schrijf dan periconceptioneel een hogere dosis foliumzuur (5 mg/dag) voor. Ga na of er onderzoek gedaan is naar de oorzaak van epilepsie bij de aanstaande ouder. Wees daarbij bedacht dat epilepsie onderdeel van een syndroom kan zijn. Indien hier aanwijzingen voor zijn dan wel twijfel over bestaat kan advies worden ingewonnen bij het klinisch genetisch centrum.

Trombose

Bij vrouwen die ooit een diepe veneuze trombose hebben doorgemaakt en bij

wie nog geen stollingsonderzoek heeft plaatsgevonden moet dit alsnog worden uitgevoerd om een inschatting te kunnen maken van het herhalingsrisico. Verwijs hiervoor preconceptioneel naar de internist.

Vrouwen die bekend zijn met ten minste twee episodes van een trombose (of embolie) en vrouwen met een stollingsstoornis gevonden na een eerste trombose komen in aanmerking voor profylaxe met laag moleculair gewicht heparine tijdens de zwangerschap en het kraambed.⁴⁴

(Aangeboren) hartafwijkingen

Verwijs preconceptioneel naar de cardioloog om een inschatting te maken of de hartaandoening belangrijke complicaties kan geven bij zwangerschap. Let bij medicatiegebruik op teratogeniciteit. Sommige aangeboren hartafwijkingen van ouders kunnen een verhoogd risico op een hartafwijking bij het kind geven. De oorzaak van de meeste (ongeveer 85%) aangeboren hartafwijkingen is multifactorieel. Herhalingsrisico's worden dan bepaald uit empirische gegevens.⁴⁵ Een klinisch geneticus kan paren informatie geven over herhalingsrisico's.

Fenylketonurie (PKU)

Adviseer vrouwen met PKU het dieet voor de zwangerschap op strikte wijze te hervatten om cerebrale schade bij de foetus te voorkomen.⁴⁶ Verwijs hiervoor naar de diëtist. Het effect van het dieet wordt door het bepalen van fenylalaninespiegels vervolgd.

LEEFSTIJL

Roken en drugs

Adviseer het paar preconceptioneel te stoppen met roken. Wijs erop dat roken de vruchtbaarheid negatief beïnvloedt en dat roken tijdens de zwangerschap het risico op groeivertraging en vroeggeboorte verhoogt en daarmee de kans op foetale sterfte. Rokende ouders verhogen het risico op wiegendood bij het kind. De minimale interventiestrategie die te vinden is in de NHG-Standaard Stoppen met roken kan hierbij ondersteuning bieden.

Preconceptioneel kunnen nicotine-

vervangende middelen ondersteuning bieden. Het gebruik van nicotinevervangende middelen of andere medicamenteuze ondersteuning bij het stoppen met roken wordt afgeraden in de zwangerschap.⁴⁷ Nicotinevervangers zijn echter minder schadelijk dan het roken zelf en kunnen in uiterste gevallen gebruikt worden.

Adviseer om drugs niet te gebruiken in de zwangerschap.

Alcohol

Motiveer tot gedragsverandering als er sprake is van problematisch alcoholgebruik (zie de gelijknamige NHG-Standaard). Dagelijks alcoholgebruik lijkt voor de vrouw een vermindering van de vruchtbaarheid te geven. Preconceptioneel hoeft alcoholgebruik niet geheel ontraden te worden. Geef voorlichting over de schadelijke effecten van alcohol en adviseer het gebruik van alcohol in de zwangerschap te vermijden aangezien een veilige hoeveelheid niet aan te geven is.²²

Overgewicht

Adviseer vrouwen met een BMI > 30 om af te vallen, omdat obesitas de kans op zwangerschap vermindert en een lager gewicht gepaard gaat met een kleinere kans op complicaties tijdens de zwangerschap.²⁵ De NHG-Standaard Obesitas geeft richtlijnen voor een gezonde manier van gewichtsreductie.

Ondergewicht

Wees alert op mogelijke eetstoornissen. Adviseer vrouwen met een BMI < 19 op gewicht te blijven.

CONTROLE EN VERWIJZING

De huisarts biedt begeleiding als gedragsverandering op het gebied van roken, gebruik van alcohol en/of gewichtsreductie gewenst is. Voor meer details zie de betreffende NHG-Standaarden.

De huisarts verwijst zo nodig bij complexe psychosociale problematiek naar een psycholoog of maatschappelijk werkende.

Vraag in elk geval tweedelijns preconceptioneel advies:

- bij aanwijzingen van een verhoogd (herhalings)risico op een ernstige erfelijke aandoening aan een klinisch geneticus;
- bij (een aangeboren) hartaandoening aan een cardioloog;
- bij ernstige psychiatrische voorgeschiedenis aan een psychiater;
- bij diabetes mellitus of bij een doorge maakte trombose als stollingsonderzoek nog niet is gedaan aan een internist;
- bij epilepsie aan een neuroloog.

Adviseer adequate anticonceptie indien onderzoek en aanpassingen nog noodzakelijk zijn.

Adviseer zodra de vrouw zwanger is geworden meteen een eerste afspraak te maken bij de verloskundig hulpverlener zodat er voldoende tijd is voor de counseling over de prenatale screening op trisomieën.

Bij de volgende indicaties uit de obstetrische anamnese is er conform de verloskundige indicatielijst (VIL) een indicatie voor begeleiding van een eventuele zwangerschap in de tweede lijn. Bij deze indicaties kunnen vrouwen die zwanger zijn voor een eerste zwangerschapscontrole naar de gynaecoloog. Raadpleeg de VIL zelf bij twijfel, zie www.nhg.org/pcz.⁴⁸

- bloedgroepantagonisme;
- vorige zwangerschap vroeggeboorte (< 33 weken);
- meerdere vroeggeboorten (< 37 weken);
- cervixinsufficiëntie;
- kind met een geboortegewicht < p5.

Bij de volgende ziekten van de moeder is tweedelijnszorg geïndiceerd tijdens de zwangerschap:

- diabetes mellitus;
- pre-existente hypertensie;
- stollingsstoornis;
- hartafwijking met hemodynamische consequenties;
- HIV;
- schildklieraandoening met TSH-receptorantistoffen;
- hyperthyroïdie;
- inflammatoire darmziekte;
- systeemziekte;
- misbruik van alcohol of harddrugs.

Vrouwen die vanwege een chronische aandoening een indicatie hebben voor primair tweedelijns prenatale begeleiding kunnen voor bovenstaande indicaties ook preconceptioneel worden verwezen naar de gynaecoloog die op zijn beurt de betreffende specialist raadpleegt.⁴⁹

TOTSTANDKOMING

In oktober 2009 begon een werkgroep met het opstellen van de NHG-Standaard Preconceptie zorg. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: M.M. Beentjes, als verloskundig beleidsmedewerker verbonden aan de KNOV; A.H.J. Jaspar, huisarts te Terneuzen; dr. L.C. de Jong-Potjer, huisarts te Zoetermeer; M.C. Smit-Bogchelman, huisarts te Arnhem. De volgende belangverstrengelingen werden gemeld: A.H.J. Jaspar is bestuurslid van de Stichting Preconceptie zorg.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie waren in handen van dr. K.M. van Asselt, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. Dr. Tj. Wiersma was betrokken als seniorwetenschappelijk medewerker en M.M. Verduijn als seniorwetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. H.M. de Jong was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie.

In september 2010 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Achttien commentaarformulieren werden retour ontvangen. Voor commentaar is de ontwerpstandaard besproken in een focusgroepbijeenkomst. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten I.M. Aalhuizen, verloskundige en beleidsmedewerker Kwaliteit bij de KNOV; dr. T. Brand, bedrijfsarts-klinisch arbeidsgeneeskundige namens het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten; D. Daemers, Coördinator Kenniscentrum en verloskundige-onderzoeker bij de Academie Verloskunde; D. Dost, apotheker namens de werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) van KNMP/WINap; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud; prof.dr. L.P. ten Kate, VU Medisch centrum; dr. P.M. Leusink, huisarts en seksuoloog verbonden aan het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda; P. van Royen, huisarts verbonden aan de Domus Medica in België; prof.dr. J.M.A. Sitsen, arts-klinisch farmacoloog namens het College voor Zorgverzekeringen; dr. M.E.A. Spaanderman, gynaecoloog-perinatoloog namens de NVOG; prof.dr. E.A.P. Steegers, Erasmus MC; E. van Vliet-Lachotzki, Senior beleidsmedewerker Erfelijkheidsvraagstukken namens de VSOP; dr. H.C.P.M. van Weert, huisarts en hoofdredacteur Huisarts en Wetenschap. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. S.M. van Vliet en dr. R. Starmans hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het basisplan. In februari 2011 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org). ■

© 2011 Nederlands Huisartsen Genootschap

NOTEN

1 Aanbod preconceptie zorg

In 2007 verscheen het Gezondheidsraadrapport *Preconceptie zorg: voor een goed begin*. De aanleiding voor het rapport was de toenemende aandacht voor preventie zorg in combinatie met een relatief hoge perinatale sterfte. Een door de minister aangestelde stuurgroep heeft in 2010 een advies uitgebracht waarin een voorstel wordt gedaan preconceptie zorg te implementeren. Wegens het ontbreken van bewijs dat programmatische aanpak inderdaad perinatale sterfte verlaagt wordt in de standaard niet geadviseerd preconceptie zorg op die manier aan te bieden.

Inmiddels zijn verschillende organisaties en beroepsgroepen op dit terrein actief. Het blijkt dat aanbod van preconceptie zorg nog niet geïmplementeerd is. Een pilot van de verloskundigen waarbij preconceptie zorg gratis werd aangeboden leverde weinig consulten op. De meeste opbrengst bleek een artikel in de plaatselijke krant te geven. Met name de allochtone vrouwen werden niet bereikt [Aalhuizen 2008]. Een voorlichtingscampagne in Rotterdam-Noord waar huis-aan-huisfolders werden verspreid en posters op straat werden gehangen resulteerde niet in een toename van preconceptieconsulten [Steegers 2008]. Er is ervaring met het actief aanbieden van preconceptie zorg in de huisartsenpraktijk. Dit onderzoek in de huisartsenpraktijk van preconceptie zorg bestond uit drie jaar lang jaarlijks oproepen van vrouwen uit de fertiele leeftijdsgroep. Huisartsen selecteerden uit het HIS die vrouwen op basis van leeftijd en excludeerde vrouwen waarvan ze dachten dat preconceptie zorg niet van toepassing zou zijn [De Jong-Potjer 2006a]. Redenen voor exclusie waren onder andere huidige zwangerschap, infertiliteit en vrouwen met voltooit gezin. In verband met veelvuldig vragenlijstgebruik werd onvoldoende beheersing van Nederlandse taal ook als exclusie-criterium gebruikt. Iets meer dan de helft van de vrouwen die aangeschreven werden gaven aan geïnteresseerd te zijn in de preconceptie zorg door de eigen huisarts. Een kwart gaf aan helemaal niet geïnteresseerd te zijn.

2 Voorkeur hulpverlener

Uit Rotterdams onderzoek, waarin werd onderzocht wat de effectiefste manier zou zijn van het implementeren van preconceptie zorg, bleek dat het overgrote deel van de mensen (60 tot 80% van $n = 457$), zowel autochtonen als allochtonen, het liefst naar de huisarts zou gaan voor preconceptie zorg [Denktas 2010]. Het merendeel van de zwangerschappen in Nederland zijn gepland. Uit evaluatieonderzoek van het gebruik van foliumzuur bleek bij 92% van de Nederlandse ($n = 1481$) en 76% van de allochtone ($n = 74$) vrouwen de zwangerschap gepland [Bakker 2003].

3 Randvoorwaarden

Preconceptie zorg is preventieve zorg en valt buiten de geïndiceerde zorg die wordt vergoed met een inschrijvingstarief en een consulttarief. De implementatie van preconceptie zorg in de huisartsenpraktijk is afhankelijk van de toekenning van een afzonderlijk tarief, waarvoor onderhandeling met de zorgverzekeraar nodig is. Er is een tarief aangevraagd bij de Nederlandse Zorg Autoriteit (NZA), maar deze aanvraag is nog niet gehonoreerd. Tot die tijd kunnen huisartsen het gewone (dubbel) consulttarief gebruiken. De tijdsinvestering die gepaard gaat met goede preconceptie zorg zal bestaan uit beoordelen van de vragenlijst, evaluatie van de bevindingen en het daadwerkelijke consult. Een eventueel vervolgsconsult vanwege een probleem of risico dat wordt gevonden valt onder geïndiceerde zorg en kan als zodanig worden gedeclareerd. De complexiteit van preconceptie zorg maken delegeren aan praktijkondersteuning moeizaam, tenzij de praktijkondersteuner daarvoor opgeleid is. Vervolgsconsulten voor leefstijlver-

andering kunnen wel door de praktijkondersteuner geboden worden.

Veel verloskundigen bieden ook preconceptie zorg (kinderwenspreekuur) aan. De huisarts kan kiezen voor regionale samenwerking.

4 Perinatale sterfte

De perinatale sterfte is opgebouwd uit foetale sterfte (sterfte na 22 weken zwangerschap) en neonatale sterfte (overlijden binnen 4 weken na geboorte). De perinatale sterfte is in Nederland het hoogst na Frankrijk en Letland en bedraagt 10 per 1000 totaal geboren, de foetale sterfte bedraagt 7 per 1000 geboren [Mohangoo 2008]. De sterfte hangt voor het grootste deel samen met congenitale aandoening, vroeggeboorte (vóór 37 weken), laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. Deze zogenaamde Big3-aandoeningen verklaren 82% van de sterfte [Bonsel 2010]. Wereldwijd zijn de belangrijkste niet-genetische oorzaken van aangeboren afwijkingen: alcoholgebruik, jodiumdeficiëntie, rubella en syfilis tijdens de zwangerschap. De vijf wereldwijd frequentst voorkomende aangeboren afwijkingen met een genetische component zijn hartafwijkingen, neuralebuisdefecten, de hemoglobinoopathieën sikkelcelanemie en thalassaemie, downsyndroom en glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Samen vormen deze een kwart van de aangeboren afwijkingen met een genetische component. In Nederland komt cystische fibrose vaker voor en hemoglobinoopathieën en glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie juist minder [Gezondheidsraad 2010].

Een laag geboortegewicht en inhaalgroei zijn geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen en insulineresistentie [Eriksson 1999].

5 Effectiviteit preconceptie zorg

Onderzoek naar de effectiviteit van preconceptie zorg is schaars. Een Cochrane-review uit 2009 naar de effectiviteit van algemene preconceptie zorg includeerde vier gerandomiseerde trials [Whitworth 2009]. Enig effect naar gedragsverandering in gunstige zin was meetbaar, maar dit vertaalde zich niet in een waarneembare vermindering van ongunstige zwangerschapsuitkomsten.

Ook onderzoek in specifiekere groepen toont de meerwaarde van preconceptie zorg niet steeds overtuigend aan. Een Cochrane-review over preconceptie zorg bij vrouwen met epilepsie vond geen onderzoeken van voldoende kwaliteit om conclusies te kunnen trekken [Lumley 2001]. Een meta-analyse van cohortstudies over vrouwen met diabetes liet wel zien dat voorlichting over een goede glykemische controle rond de conceptie een vermindering geeft van aangeboren afwijkingen (gepoolde RR 0,36; 95%-BI 0,22 tot 0,59) [Ray 2001].

Onderzoek dat tot doel had om bij vrouwen die eerder een prematuur kind kregen of een kind met een laag geboortegewicht preconceptie zorg te bieden ter voorkoming van een tweede kind met laag geboortegewicht of prematuriteit liet geen effect zien [Lumley 2006].

Gerandomiseerd Nederlands onderzoek in de huisartsenpraktijk liet wel zien dat vrouwen die preconceptie zorg kregen vaker foliumzuur gebruikten en minder alcohol dronken, maar dit vertaalde zich niet in een significant voordeel voor wat betreft reductie van het aantal vrouwen met een ongunstige zwangerschapsuitkomst (OR 0,77; 95%-BI 0,48 tot 1,22) [Elsinga 2008]. Mogelijk was de onderzoekspopulatie daartoe te klein van omvang.

Conclusie: interventies leiden blijkbaar tot gunstige gedragsverandering. Aangenomen wordt dat dit ook leidt tot betere uitkomsten, maar dat is tot dusver nog niet bewezen. De standaard beschrijft risicofactoren waarvan bewezen is dat het voor moeder of kind schadelijk is. De standaard geeft geen antwoord op de vraag of preconceptie zorg programmatisch aangeboden dient te worden.

6 Angst

In een onderzoek naar programmatisch aanbieden van preconceptionele zorg in Nederland hebben onderzoekers met de *Spielberger State Trait Anxiety Inventory* (STAI) vragenlijsten voor en na het kinderwensconsult in de huisartsenpraktijk gemeten of vrouwen een toename in angst rapporteerden. Voorafgaand aan het consult werd een gemiddelde STAI-score gevonden van 36,4 (95%-BI 35,4 tot 37,3). Na afloop van het consult werd een daling in deze angstscore van 3,6 punten gevonden (95%-BI 2,4 tot 4,8).

Aan alle vrouwen die zwanger werden tijdens de studieperiode, zowel in interventiegroep ($n = 1186$) als in de controlegroep ($n = 1090$), werd een vragenlijst gestuurd. Hierin werd onder andere risicogedrag en ervaren angstgevoelens geëvalueerd. De gemiddelde score was in de interventiegroep 38,7 (95%-BI 37,9 tot 39,5), in de controlegroep 38,7 (95%-BI 37,7 tot 39,3). Bij subgroepenanalyses werd bij vrouwen met een ongunstige zwangerschap-suitkomst ook geen verschil in gemiddelde scores gevonden tussen interventie- en controlegroep. Hieruit werd geconcludeerd dat preconceptionele zorg aanbieden aan de algemene populatie geen onnodig ongerustheid veroorzaakt [De Jong-Potjer 2006b].

7 Herhalingsrisico's obstetrische voorgeschiedenis

Een onderzoek met 19.025 moeder-kindparen, waarbij de moeder al 2 eerdere zwangerschappen heeft gehad, heeft herhalingsrisico's geschat. Het herhalingsrisico betrof 42% (voor vrouwen met 2 eerdere vroeggeboortes), 21% (bij vrouwen met 1 à terme en 1 vroeggeboorte), 13% (bij vrouwen met 1 vroeggeboorte gevolgd door 1 à terme geboorte) en 5% kans op een vroeggeboorte bij 2 eerdere à terme bevallingen. Het hoogste herhalingsrisico werd gevonden bij vrouwen met 2 extreem vroeggeboorten (21 tot 31 weken, 57%) [McManemy 2007].

8 Consanguïteit

Consanguïteit geeft een sterk verhoogde kans op zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen. Uit de EUROCAT-registratie uit de periode 1981 tot 2004 blijkt dat 126 (1,2%) van de geregistreerde kinderen met aangeboren aandoeningen geboren is uit een consanguïene relatie. Iets meer dan een kwart van deze kinderen heeft een autosomaal recessieve aandoening, de andere kinderen hebben een aandoening die niet of niet per se het gevolg is van consanguïteit. Onder de kinderen met autosomaal recessieve aandoeningen heeft 9,5% consanguïene ouders.

Het aandeel van autosomaal recessieve aandoeningen in de totale perinatale en zuigelingensterfte is in absolute aantallen zeer gering en kan de hogere perinatale en zuigelingensterfte bij Nederlandse alloctonen niet verklaren. Indien er geen aandoeningen uit de familieanamnese naar voren komen is genetisch onderzoek niet zinvol [Waelput 2007].

9 Dragerschapsscreening hemoglobinopathieën

De gezondheidsraad is van mening dat dragerschapsscreening naar hemoglobinopathieën (HbP) wenselijk is bij mensen afkomstig van hoog-risico landen en heeft geadviseerd een implementatieonderzoek uit te voeren. Op dit moment is ten minste 5% van de wereldbevolking een 'gezonde' drager van een HbP. Mede door het beschermend effect tegen malaria, zien we in het Middellandse Zeegebied, Afrika, Azië, het Midden-Oosten en het Caribisch gebied hoge dragerschapfrequenties variërend tussen de 5 en 40%. Door migratie bestaat 10 tot 20% van de Nederlandse bevolking uit recente migranten uit deze gebieden. Uit Nederlands onderzoek naar preconceptionele screening van hemoglobinopathieën bleek de hoog-risicopopulatie voorstander te zijn van een standaard aanbod in plaats van op eigen initiatief. Slechts een kwart van de mensen was bekend met de mogelijkheid om zich

te laten testen op dragerschap. De bereidheid om zich te laten testen was groot als de test voor de zwangerschap plaats zou vinden en maximaal 50 euro zou kosten [Van der Pal 2009]. Een preconceptionele dragerschapstest voor hemoglobinopathieën voor mensen afkomstig uit de risicolanden wordt overigens vergeoed door de zorgverzekeraar. Testen op dragerschap is niet vergunningsplichtig volgens de WBO.

Sikkelcelziekte manifesteert zich vanaf de zesde levensmaand met acute infecties die fataal kunnen aflopen en kan later ernstige pijn aanvallen, infarcten in allerlei organen en ernstige hemolytische crises veroorzaken. De oorzaak van deze klachten is de vervorming van de erythrocyten (sikkelcellen) door een structurele afwijking in de β -keten van de Hb-molecuul (normaal Hb bestaat bij volwassenen voornamelijk uit twee β - en twee α -ketens).

β -Thalassaemia major (ofwel Cooley's anemie) is het gevolg van het totaal ontbreken van β -globine-expressie (homozygote β -thalassaemie). Deze aandoening gaat met ernstige hemolytische anemie gepaard, waardoor de patiënt, meestal vanaf de zesde levensmaand, geheel afhankelijk wordt van bloedtransfusies. Ondanks intensieve behandeling overlijden deze patiënten meestal reeds in het tweede of derde decennium.

De hielprik bij pasgeborenen identificeert zowel zieke kinderen als dragers van sikkelcelziekte. Ook sommige vormen van thalassaemie worden met de hielprik opgespoord (β -thalassaemie major).

Meer informatie over hemoglobinopathieën is te vinden in de NHG-Standaard Anemie.

10 Dragerschapsscreening cystic fibrosis (CF)

CF wordt ook wel taaislijmziekte genoemd. Kinderen met CF hebben problemen van de luchtwegen en maag-darmkanaal. Het is een autosomaal recessieve aandoening, waarvan de dragerschapsfrequentie in de autoctone Nederlandse bevolking ongeveer 1 op 30 is. Bij mensen van Turkse of Marokkaanse afkomst is de dragerschapsfrequentie iets lager, namelijk 1 op 50. Het is mogelijk om preconceptioneel dragerschap op de meest voorkomende mutaties van het CF-gen te testen. Dit onderzoek wordt niet actief aangeboden vanuit de overheid en verzekeraars vergoeden dit onderzoek doorgaans niet. Het onderzoek wordt wel vergoed wanneer CF in de familie voorkomt. Pilotonderzoek naar een gecombineerd aanbod van preconceptionele screening van hemoglobinopathieën of CF aan de algemene bevolking wees uit dat slechts 3% van de uitgenodigde mensen daadwerkelijk een test onderging [Lakeman 2008]. De onderzoekers concluderen dat implementatieonderzoek nodig is voordat kan worden overgegaan op actief aanbieden van dragerschapstests. De minister van Volksgezondheid gaf in 2008 de voorkeur aan te investeren in de mogelijkheden van neonatale screening in de hielprik. Sinds 1 mei 2011 worden pasgeborenen met de hielprik ook gescreend op de ziekte CF. Deze test is niet geschikt voor het opsporen van dragers. Mensen van Azkenazisch-Joodse afkomst hebben naast een verhoogde kans op dragerschap van CF ook een verhoogde kans op verschillende andere aandoeningen zoals de ziekte van Canavan, ziekte van Gaucher, ziekte van Tay-Sachs en familiale dysautonomie. Een klinisch geneticus kan informatie geven over risico's in deze bevolkingsgroep [Gezondheidsraad 2007].

11 Teratogene medicatie

Van veel geneesmiddelen is de veiligheid voor de vrucht niet duidelijk. Hoewel een aantal medicamenten duidelijk is dat zij teratogeen zijn is het omgekeerde bewijs dat een medicijn veilig gebruikt kan worden moeilijk te leveren. Met name van relatief veel nieuwe medicijnen is het onduidelijk of ze veilig zijn voor de foetus. Uit onderzoek van een database waarin alle afgeleverde medicatie van 5412 zwangere vrouwen werd geregistreerd blijkt dat bijna 80% van de vrouwen een geneesmiddel krijgt voorgeschreven tijdens de zwanger-

schap. Ongeveer 2% van de geneesmiddelen voor incidenteel of kortdurend gebruik die zijn afgeleverd in het eerste trimester waren geassocieerd als schadelijk voor de foetus [Bakker 2006].

Bewezen teratogene middelen bij de moeder zijn: ACE-remmers, statinen, androgenen/testosteron-derivaten, carbamazepine, cumarinen, foliumzuurantagonisten, thalidomide, lithium, fenytoïne, streptomycine, tetracyclinen, valproïnezuur, isotretinoïne. Na gebruik van isotretinoïne wordt het afgeraden de eerste maand zwanger te raken. Bij gebruik van een *disease-modifying antirheumatic drugs* DMARD's door man of vrouw wordt conceptie afgeraden. Meer informatie hierover is te vinden in de NHG-Standaard Artritis.

Gebruik van NSAID's wordt afgeraden in de zwangerschap. Er zijn in het eerste trimester enkele aanwijzingen dat het risico op spontane abortus en hartafwijkingen verhoogd zou zijn. In de tweede helft van de zwangerschap worden NSAID's in verband gebracht met vertraagde weenactiviteit, vroegtijdige sluiting van ductus arteriosus, meer bloedverlies tijdens de bevalling, in hogere doseringen kan verminderde foetale urineproductie optreden [Van Buren 2010].

De kennis over het effect van medicatie bij de man is beperkt. Sommige geneesmiddelen hebben invloed op de spermatogenese, maar tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat blootstelling aan medicatie aangeboren afwijkingen geven bij het nageslacht. Dit geldt ook voor het gebruik van cytostatica. Informatie over middelen die veilig gebruikt kunnen worden, is te vinden in het boekje *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding* [RIVM 2007].

12 Arbeidsomstandigheden

De Nederlandse Vereniging van Arbeids- en Bedrijfsgezondheidskunde (NVAB) heeft sinds 2007 een richtlijn *Zwangerschap, postpartumperiode en werk*. Hierin staat beschreven welke werknemers een risico lopen en welke interventies zouden moeten plaatsvinden. Voor de preconceptionele fase is van belang dat blootstelling aan schadelijke stoffen vermeden of geminimaliseerd moet worden.

Ioniserende straling kan schadelijk zijn voor de vrucht. De kwetsbaarheid van de vrucht is het grootst gedurende de eerste twintig weken van de zwangerschap. De effecten lopen uiteen van misdraaiing en optreden van aangeboren defecten (bijvoorbeeld beschadiging van het centrale zenuwstelsel) tot vorming van maligne tumoren en groeivertraging. In het algemeen geldt dat misvormingen pas optreden als de geabsorbeerde dosis meer dan 100 tot 200 mGy bedraagt. Deze doses komen bij de meeste goed uitgevoerde medisch-diagnostische onderzoeken niet voor. Preconceptionele straling is niet geassocieerd met afwijkingen bij het kind [Kal 2002]. Beeldschermwerken is niet schadelijk [Robert 1996].

Van de fysische invloed van magnetische velden en elektromagnetische straling is het überhaupt niet duidelijk of ze gezondheidsrisico's met zich meebrengt. Er gelden voor zwangeren geen specifieke adviezen [NVAB 2010]. Hoewel van de fysische factoren zoals lawaai, extreme temperaturen en lichaamstrillingen weinig onderzoeksgegevens bekend zijn met betrekking tot ongunstige zwangerschapsuitkomsten zijn er wel maximale blootstellingen gedefinieerd. Deze staan beschreven in de richtlijn *Zwangerschap, postpartumperiode en werk* en zijn te vinden op www.arboportaal.nl, kijk bij 'arbo wet- en regelgeving', 'rechten en plichten' en vervolgens bij 'zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven'.

Werken in ploegdienst of nachtdiensten gaf in een meta-analyse van 6 studies ($n = 9922$) een verhoogd risico op geboorte bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken OR 1,24 (95%-BI 1,06 tot 1,46). Een belangrijke deel van de vrouwen werkte overigens in de Verenigde Staten waar geen betaald zwangerschapsverlof bestaat. Prospectieve onderzoeken uit deze meta-analyse met in totaal 124.416 vrouwen laten ook zien dat licha-

melijk zwaar werk (veel tillen) gepaard gaat met een hoger risico op vroeggeboorte OR 1,22 (95%-BI 1,15 tot 1,29) en op een kind met een lager geboortegewicht (OR 1,39 (95%-BI 1,31 tot 1,46).

Banen waarbij hoge eisen worden gesteld met weinig mogelijkheden het werk zelf te regelen, geven meer kans op een miskraam bij vrouwen boven de 32 jaar (prospectief onderzoek n = 3953, OR 2,45 (95%-BI 1,03 tot 5,81) [Fenster 1995]. Er zijn aanwijzingen dat werkstress tijdens de zwangerschap, ook in het eerste trimester, is geassocieerd met een verhoogd risico op kinderen met een lager geboortegewicht voor de zwangerschapsduur [Vrijkotte 2009, NVAB 2010].

Interventiestudies waarbij gekeken is naar het effect van bijvoorbeeld reductie van het aantal gewerkte uren zijn niet voorhanden.

13 Infecties zwangere vrouwen

De voornaamste verandering van de immuunbalans in de zwangerschap is een verminderde cellulaire immuniteit bij behoud van de humorale afweer. Als gevolg daarvan is de afweer tegen virussen en intracellulaire micro-organismen enigszins verminderd en de afweer tegen vrij aanwezige bacteriën niet. Zwangere vrouwen hebben daarom een iets grotere kans op celgemedieerde infecties, zoals influenza en malaria, en de infecties verlopen ernstiger [RIVM 2009].

14 Listeria

Listeria is een grampositieve staafvormige bacterie die zich na invasie vanuit de darm intracellulair vermenigvuldigt en verspreidt. De infectie uit zich meestal als meningo-encefalitis en/of sepsis en soms als gastro-enteritis, maar kan ook asymptomatisch verlopen. Besmet voedsel is vrijwel altijd de bron van de infectie. Doordat *Listeria monocytogenes* ook bij lage temperatuur (vanaf 3°C) groeit, is het langdurig bewaren van gekoelde consumptieartikelen risicovol. Verder kan er verticale transmissie optreden van moeder naar kind tijdens de zwangerschap of bij de geboorte. Infectie bij zwangere kan vooral in de tweede helft van de zwangerschap leiden tot intra-uteriene vruchtdood en vroeggeboorte. Bij pasgeborenen kan een infectie sepsis veroorzaken (*early onset*, besmetting waarschijnlijk in utero) en meningo-encefalitis (*late onset*, besmetting waarschijnlijk tijdens of na de geboorte). De letaliteit van klinische gevallen is hoog. In Nederland werden in 2006 vier zwangerschapsgerelateerde gevallen gemeld, waarbij twee pasgeborenen overleden [Anonymus 2008].

15 CMV

Het cytomegalovirus (CMV) is een dubbelstrengs DNA-virus met een groot en complex genoom en een langzame reproductiecyclus. Het behoort tot de groep van de herpesvirussen. CMV kan transplacentair worden overgedragen van moeder op kind. Uit recent onderzoek blijkt dat in Nederland (buiten de grote steden) 0,09% van de pasgeborenen congenitaal geïnfecteerd is met CMV. Elders in Europa is dit tussen 0,15 en 0,5%.

Transplacentaire transmissie van CMV kan zowel bij een primo-infectie van de moeder als bij een reactivatie van een latent aanwezige infectie optreden.

Bij een eerste infectie met CMV in de zwangerschap is de kans dat de zwangere het virus via de placenta overdraagt op het kind ongeveer 50%. Van deze geïnfecteerde kinderen heeft 5 tot 10% al bij de geboorte meer of minder ernstige symptomen. Bij 10 tot 15% van de ogenschijnlijk gezond geboren geïnfecteerde kinderen ontstaan er in de loop van de eerste levensjaren alsnog symptomen in de vorm van motorische of mentale retardatie of doofheid. Er is geen duidelijke relatie aangetoond tussen het tijdstip van infectie in de zwangerschap en de aard van de afwijkingen. Wel lijkt infectie in de eerste helft van de zwangerschap tot ernstigere schade te leiden. Voor de zwangere zelf is er bij een infectie met CMV geen extra risico op ernstige ziekte.

CMV-infecties worden meestal niet herkend en de enige maatregel ter voorkoming van besmetting van de zwangere met CMV betreft een goede handenhygiëne. Er is geen onderzoek naar de effectiviteit naar het voorkomen van CMV door preventieve maatregelen [Anonymus 2008].

16 Parvovirus B19 (erythema infectiosum, vijfde ziekte)

Een infectie met parvovirus B19 tijdens de zwangerschap leidt in een deel van de gevallen tot verticale transmissie. Een intra-uteriene infectie zeer vroeg in de zwangerschap kan spontane abortus veroorzaken, waarbij multipole congenitale afwijkingen bij de foetus worden gevonden. In het tweede trimester van de zwangerschap (tot en met twintig weken), wanneer het foetale bloedvolume sterk toeneemt, kan een intra-uteriene infectie met parvovirus zich manifesteren als hydrops foetalis. In milde gevallen kan de hydrops foetalis spontaan herstellen, in ernstigere gevallen kan het leiden tot intra-uteriene vruchtdood [Anonymus 2008].

Uit prospectief Brits onderzoek uit 1998 blijkt dat het doormaken van een infectie met parvovirus B19 door de moeder tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap in 9% van de gevallen leidt tot een spontane abortus of intra-uteriene vruchtdood. Bij infectie van de moeder na de 20e week van de zwangerschap is er geen verhoogd risico op intra-uteriene vruchtdood meer.

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat 30% van de zwangere vrouwen geen antistoffen tegen parvovirus B19 heeft. Van de seronegatieve vrouwen bleek 2,4% een seroconversie door te maken tijdens de zwangerschap. Er werden bij deze vrouwen geen negatieve zwangerschapsuitkomsten gevonden [Van Gessel 2006].

In bepaalde beroepen – vooral in de gezondheidszorg, het basisonderwijs en de kinderopvang – wordt geadviseerd om bij aanvang van de werkzaamheden vrouwelijke werknemers in de vruchtbare leeftijd wel te screenen op parvovirus B19. Bij een positieve IgG zijn in de toekomst geen verdere acties nodig. Aan werknemers met een onbekende of seronegatieve immunusstatus wordt aangeboden om bij een daadwerkelijke zwangerschapsvrouw (opnieuw) antistoffen te bepalen.

De NVAB adviseert zwangere medewerkers met een onbekende of seronegatieve immunusstatus en de verdenking op een kind of epidemie met erythema infectiosum op de werkplek (school/kinderdagopvang) bij een zwangerschap < 20 weken deze werkplek te mijden. Drie weken na de laatste erythema infectiosum of bij een zwangerschap > 20 weken is de werkplek weer veilig [NVAB 2010].

17 Toxoplasmose

Toxoplasma gondii is een obligaat intracellulair levende eencellige parasiet. Toxoplasmose tijdens de zwangerschap kan leiden tot aangeboren afwijkingen bij de pasgeborene. Vrouwen die voor hun zwangerschap nog niet geïnfecteerd zijn geraakt met Toxoplasma gondii, zijn nog vatbaar voor infectie. De zwangerschapsduur op het moment van infectie bepaalt de grootte van de kans op transmissie van *Toxoplasma gondii*: vroeg in de zwangerschap circa 2%, en in het laatste trimester 80% of hoger. Infecties vroeg in de zwangerschap leiden veelal tot ernstige afwijkingen, gezien de kwetsbaarheid van zich ontwikkelende orgaan-systemen, vaak met spontane abortus tot gevolg.

Soms komen de afwijkingen pas later tot uiting. Dit geldt vooral voor mentale retardatie, visusstoornissen en gezichtsveldverlies. De kans op infectie van seronegatieve vrouwen kan worden verminderd door tijdens de zwangerschap geen rauw of halfrauw vlees te eten, alle groente goed te wassen, en handschoenen te dragen bij tuinwerkzaamheden en het verschon van de kattenbak. Deze maatregelen moeten tot het eind van de zwangerschap worden voortgezet. Uit onderzoek blijkt dat 30 tot 63% van toxoplasmose bij zwangere vrouwen valt toe te schrijven aan besmetting via

het eten van vlees en 6 tot 17% aan grondcontact. Van 14 tot 49% is de oorzaak onbekend, maar hierbij kan gedacht worden aan opname via onvolgende gewassen groente en reizen naar het buitenland [Anonymus 2008].

Uit een landelijk serologisch onderzoek in 1995 tot 1996 blijkt dat de globale seroprevalentie voor Toxoplasma in die periode 40,5% was. De seroprevalentie bij vrouwen in de leeftijdsgroep 15 tot 49 jaar was 10% lager (35,2%; 95%-BI 32,9 tot 38,6) in vergelijking met de resultaten van de Toxoplasma Interventie Preventiestudie (TIP) die werd uitgevoerd in de regio Rotterdam in 1987 tot 1989 waar de seroprevalentie 45,8% (95%-BI 45,2 tot 46,3%) was [Kortbeek 2004]. In 2006 werd door het RIVM op basis van meer dan 10.000 hielprikbloedmonsters berekend dat 18 per 10.000 pasgeborenen, ofwel bijna 400 kinderen per jaar, congenitaal geïnfecteerd zijn met Toxoplasma. Deze prevalentie is 10 tot 20 keer hoger dan in andere Europese landen (Denemarken, Ierland) [RIVM 2009]. Adviezen ter voorkoming van een infectie lijken belangrijk, alhoewel goed onderzoek naar het effect van preventieve maatregelen niet voorhanden is [Di Mario 2009]. Toxoplasmose IgM-bepalingen zijn niet geschikt voor het vaststellen van recente infecties doordat IgM lang aantoonbaar blijkt te zijn bij een aanzienlijk deel zelfs nog 2 jaar na seroconversie. Serologiebepalingen tijdens de zwangerschap kunnen om deze reden onrust geven. Er zijn dan herhaalde bepalingen nodig om vast te stellen of er een recente infectie aanwezig is.

Het wordt niet geadviseerd om preconceptioneel toxoplasmose-serologie te bepalen, omdat de opbrengst hiervan nog onduidelijk is. Ook bij werknemers in risicoberoepen zoals de vleesverwerking is er nauwelijks onderzoek of er een hoger risico op een infectie bestaat tijdens de zwangerschap. Preventieve hygiënische maatregelen blijven nodig ook bij positieve serologie in verband met een kleine kans op re-infectie en ter voorkoming van infectie met andere micro-organismen.

18 Rubella

Rubella (rode hond) kan tijdens de zwangerschap het congenitaal rubellasyndroom veroorzaken met afwijkingen bij het kind aan hart, ogen en gehoor. Nederlandse vrouwen geboren in 1964 of later zijn, als zij deelnamen aan het rijksvaccinatieprogramma, gevaccineerd. Van oudere vrouwen en vrouwen van buitenlandse herkomst kan dit niet worden aangenomen. Er zijn aanwijzingen dat de rubella-beschermingsgraad bij allochtone zwangeren lager ligt dan bij Nederlandse vrouwen. In een opvangcentrum voor asielzoekers bleek 12,5% van de zwangeren (en 40% van de kinderen van 0 tot 19 jaar) seronegatief [Tjon a Loi 2001]. Bij Amsterdams onderzoek onder zwangeren bleek seronegativiteit ook afhankelijk van etniciteit: 3,2% van de Nederlandse vrouwen bleek negatief terwijl bijvoorbeeld van de Aziatische vrouwen 16,3% seronegatief bleek. Gerichte screening op rubella blijft dus nodig. Preconceptioneel bestaat er nog de mogelijkheid om te vaccineren [Cornel 2005].

Sinds 1987 is overgegaan tot vaccinatie van alle kinderen (dus ook jongens) van 14 maanden, met herinenting op 9-jarige leeftijd om kinderen, die de eerste vaccinatie hebben gemist of bij wie de eerste vaccinatie niet is aangeslagen, een tweede kans op bescherming te geven [Schaapveld 1997].

Na eenmalige inenting treedt bij enkele procenten geen seroconversie op. Er zijn berichten dat bij degenen bij wie seroconversie de eerste maal uitbleef, deze ook de tweede keer uitblijft. Desalniettemin wordt aanbevolen de routinematige bepaling van de rubellatiter alleen bij ongevaccineerden te laten uitvoeren.

Een IgG-titer van 1:32 of hoger of een IgG-spiegel van 20 IU/ml of hoger geldt als voldoende bescherming. Bij lagere waarden is de interpretatie afhankelijk van wat het laboratorium aangeeft en wordt overleg gepleegd.

19 Varicella

Varicella (waterpokken) wordt veroorzaakt door het varicellazosterivirus, een herpesvirus. Er is kans op transplacentaire overdracht van het virus als de moeder tijdens de zwangerschap een primaire varicellazosterivirusinfectie doormaakt. Een varicellazosterivirusinfectie tijdens de zwangerschap kan leiden tot een asymptomatische intra-uteriene infectie van de foetus (8 tot 12%). Bij een subgroep van de geïnfecteerde foetussen kan varicellazosterivirusinfectie leiden tot het congenitaal varicellasyndroom (CVS), bestaande uit huiddefecten, oogafwijkingen en hypoplastische ledematen, al of niet in combinatie met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel. De kans hierop is echter niet groot. Wanneer de infectie optreedt tussen de 13e en 20e zwangerschapsweek (bewezen maternale infectie) krijgt 2% van de kinderen het congenitaal varicellasyndroom. Treedt de infectie op vóór de dertiende week, dan is die kans klein (0,4%). Besmetting ná de 20e week geeft geen CVS.

Infecties met varicellazosterivirus komen overal ter wereld voor. In gebieden met een gematigd klimaat, waaronder Nederland heeft meer dan 95% van de 12-jarigen waterpokken doorgemaakt. Dit in tegenstelling tot de (sub)tropen waar, op deze leeftijd, de seroprevalentie niet hoger is dan 50%. Een vaccin is beschikbaar, maar wordt niet vergoed voor preconceptionele redenen. Aangezien het vaccin een verzwakt virus betreft mag deze niet in of net voor de zwangerschap gegeven worden [Anonymus 2008].

Het blijkt dat vrouwen met een negatieve anamnese voor varicella vaak toch positieve antistoffen hebben (Richtlijn Varicella CBO 2010). Zij kunnen dan worden gerustgesteld bij blootstelling tijdens de zwangerschap. Het beleid bij seronegatieve vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan het varicellavirus wordt beschreven in de NHG-Standaard Zwangerschap en kraambed.

20 Screeningsonderzoek naar chlamydia

Uit chlamydia-screeningsresultaten onder Amsterdamse jongeren bleek dat 5% van de vrouwen tussen 20 tot 24 jaar besmet was met chlamydia en 3,1% van de vrouwen tussen 25 tot 29 jaar [Projectgroep Chlamydia Screening 2009]. Onderzoek uit 2002 tot 2003 bij 4 GGD-en gaf lagere cijfers, namelijk ongeveer 1% in plattelandsgebieden tot 3,3% bij deze leeftijdsgroepen in de sterke verstedelijkte gebieden [Van Bergen 2005]. Het infectierisico op chlamydia hangt naast de verstedelijking samen met etniciteit (hogere prevalentie onder Antilliaanse en Surinaamse mensen), het aantal sekspartners ooit, onbeschermde contacten, opleidingsniveau en urogenitale klachten.

Chlamydia wordt ook op natuurlijke wijze geklaard. Studies wijzen uit dat ongeveer 50% van de onbehandelde chlamydia-infecties worden geklaard in 1 jaar en 91% na 3 jaar [Gottlieb 2010]. Chronische infecties komen ook voor. Wel of niet preconceptionele testen op chlamydia wordt met het paar afgewogen waarbij bovenstaande risicofactoren worden meegenomen.

Voor de andere soa's wordt verwezen naar de NHG-Standaard Het soa-consult.

21 Sociaal-economische factoren

Nederlands onderzoek naar perinatale uitkomsten in de 4 grootste steden laat zien dat er meer perinatale sterfte en meer toename van ongunstige zwangerschapsuitkomsten is ten opzichte van de rest van Nederland. Dit lijkt nog meer uitgesproken in de achterstandswijken en bij niet-westerse vrouwen. In de steden (Utrecht, Den Haag, Rotterdam en Amsterdam) is de perinatale sterfte met 11,1% significant hoger dan in de rest van Nederland (9,3%; 95%-BI van het verschil: 1,2 tot 2,4%). Ook het totaal van ongunstige perinatale uitkomsten bij vrouwen woonachtig in een van de steden is hoger (154,9%) dan bij vrouwen die elders wonen (138,9%). Ongezondere leefstijl en inadequaat zorggebruik kunnen daar aan ten

grondslag liggen [De Graaf 2008].

Huiselijk geweld komt vaker voor in de lagere sociale klasse. Uit prevalentieonderzoek ($n = 200$) op een Nederlandse polikliniek Gynaecologie bleek dat 9% van de vrouwen op dat moment slachtoffer was van huiselijk geweld. Vragen naar huiselijk geweld door de hulpverlener werd door 78% van de vrouwen belangrijk gevonden [Rietveld 2010]. Zwangeren die slachtoffer zijn van huiselijk geweld ervaren meer stress, gebruiken vaker alcohol, roken meer en hebben meer kans op vroeggeboorte of lager geboortegewicht en meer infectieuze complicaties [Chambliss 2008].

22 Roken

De NHG-Standaard Subfertiliteit schenkt aandacht aan de invloed van roken op de fertiliteit van vrouwen en mannen. Bij vrouwen lijkt roken de vruchtbaarheid te verminderen. Bij mannen is er een associatie tussen roken en verminderde semenkwaliteit.

Roken leidt tot een gemiddeld lager geboortegewicht, geschat wordt 150 tot 300 gram lager vergeleken met niet-rokers. De kans dat het kind met een laag geboortegewicht wordt geboren (< 2500 g) is 2 tot 3 maal verhoogd ($n = 1400$ moeder-kindparen, OR 2,8; 95%-BI 1,7 tot 4,6) [Vardavas 2010]. Uit een meta-analyse, waarbij gebruik is gemaakt van 34 studies, werden de volgende pooled odds ratio's verkregen, vroeggeboorte 1,7 (95%-BI 1,2 tot 2,3), placenta previa 1,6 (95%-BI 1,0 tot 2,2), solutio placentae 1,6 (95%-BI 1,5 tot 1,8) [Castles 1999, Gezondheidsraad 2010]. Maternaal roken is geassocieerd met een verhoogd risico op wiegendood (OR 2,1 (95%-BI 1,8 tot 2,4)). Dat dit niet alleen een intra-uterien effect is, blijkt uit studies naar rokende vaders en de kans op wiegendood. Twee van de drie studies die werden geïncludeerd in een review vonden verhoogde risico's op wiegendood bij rokende vaders en niet-rokende moeders [Anderson 1997].

Uit Nederlands prospectief cohortonderzoek blijkt dat roken is geassocieerd met verminderde foetale groei in het eerste trimester. Groeivertraging in het eerste trimester is gerelateerd aan vroeggeboorte en een laag geboortegewicht [Mook-Kanamori 2010].

Stoppen met roken vroeg in de zwangerschap brengt het aantal vroeggeboortes en het gemiddelde geboortegewicht terug naar het niveau van niet-rooksters [McCowan 2009]. Deense onderzoekers schatten dat in een populatie waarin 30% van de zwangere vrouwen rookt, 25% van het aantal doodgeborenen kinderen kan worden voorkomen door het roken van sigaretten voor de 16e zwangerschapsweek te beëindigen [Wisborg 2001].

23 Alcohol

Dagelijks alcoholgebruik (> 7 eenheden per week) heeft bij vrouwen een negatieve invloed op de fertiliteit. De NHG-Standaard Subfertiliteit beschrijft de invloed van alcohol op vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen. Alcoholgebruik in de zwangerschap kan afhankelijk van de hoeveelheid en periode verschillende negatieve uitkomsten geven. Bij zware drinksters (meer dan 8 eenheden per dag) is de kans op het krijgen van een kind met een foetaal alcoholyndroom groter dan 30% [Hanson 1976]. Het foetaal alcoholyndroom wordt gekenmerkt door groeiachterstand zowel prenatiaal als postnataal, afwijkingen aan gelaat en ledematen, cardiovasculaire afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen. Minder zware drinksters (meer dan twee eenheden per dag) hebben meer kans op een miskraam, een kind met een lager geboortegewicht en perinatale sterfte [Parry 1992]. Inmiddels heeft Deens onderzoek onder circa 25.000 zwangeren aannemelijk gemaakt dat alcohol reeds bij een gemiddeld gebruik van 1 consumptie per dag schadelijk is. Vrouwen die meer dan 5 eenheden alcohol per week gebruiken, hebben een OR van 2,96 (95%-BI 1,37 tot 6,41) op een miskraam of een doodgeboorte in vergelijking met vrouwen die minder dan 1 eenheid alcohol per week consumeren. Het aantal doodgeborenen kinderen ten gevolge

van disfunctioneren van de placenta stijgt van 1,37 per 1000 geboren kinderen bij consumptie van minder dan 1 eenheid per week, tot 8,83 per 1000 geboorten bij vrouwen met een consumptie van meer dan 5 eenheden per week. Het verhoogde risico bleef ook aanwezig indien vrouwen die meer dan 14 eenheden per week gebruikten, werden uitgesloten [Kesmodel 2002].

In 2005 is het rapport *Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding* van de Gezondheidsraad verschenen [Gezondheidsraad 2005]. Incidenteel alcoholgebruik wordt door de Raad ook ontraden om elk mogelijk vermijdbaar risico uit te sluiten. De KNOV, de NVOG en het NHG hebben zich kritisch uitgesproken tegenover deze aanbeveling in verband met het gebrek aan bewijs en de mogelijke ongerustheid die veroorzaakt kan worden bij vrouwen die net zwanger zijn en incidenteel een glas alcohol gedronken hebben.

Op basis van de beschikbare literatuur stellen de beroepsgroepen voor het advies van de Deense Gezondheidsraad over te nemen, namelijk: vermijd het gebruik van alcohol zoveel mogelijk tijdens de zwangerschap, drink niet meer dan 1 glas en drink niet iedere dag [Wiersma 2005].

Omwillen van eenduidige informatie in de perinatale voorlichting besluit de werkgroep om preconceptioneel de vrouw te wijzen op schadelijke effecten van alcohol in de zwangerschap en het gebruik van alcohol zo veel mogelijk te vermijden.

24 Binge drinken

Onderzoeken naar de effecten van alcoholgebruik in de zwangerschap kijken meestal naar een gemiddeld gebruik per week. Diermodellen hebben gesuggereerd dat juist de piekconcentraties de mate van schade bepalen. Binge drinken (eenmalig > 6 glazen alcohol) zou daarom mogelijk meer schade geven dan regelmatig gebruik van lage hoeveelheden. Een review uit 2007 includeerde 14 onderzoeken en beschreef verschillende uitkomsten. Zowel eenmalig als regelmatig binge drinken werden meegenomen. Binge drinken werd in de diverse onderzoeken verschillend gedefinieerd. Het vaststellen van binge drinken werd door vragenlijsten vastgesteld die bij sommige onderzoeken prospectief en bij andere retrospectief afgenomen werden. Er was geen consistent bewijs dat (eenmalig) binge drinken een effect had op geboortegewicht, zwangerschapsduur, groei en aangeboren afwijkingen. Vier onderzoeken hadden psychomotorische eindpunten, waarbij binge drinken mogelijk kan leiden tot gedragsproblemen, verminderd verbaal IQ en leerproblemen [Henderson 2007]. De auteurs van de review concludeerden dat de meeste studies methodologisch zwak waren en dat er geen overtuigend bewijs is gevonden van ongunstige uitkomsten bij zwangerschap door binge drinken en dat er mogelijk een gering negatief effect bestaat op neuropsychologische eindpunten.

Een later prospectief onderzoek ($n = 6377$) concentreerde zich op de neuropsychologische gevolgen van binge drinken (gedefinieerd als ten minste 4 eenheden alcoholische drank) op het kind. Vrouwen werden tijdens de zwangerschap gevraagd naar hun drinkpatroon in de voorafgaande 4 weken bij een zwangerschapsduur van 18 en 32 weken. Ouders werden 47 en 81 maanden na geboorte van hun kind ondervraagd door middel van de *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), waarbij zowel de totale score als gedragsproblemen, hyperactiviteit en aandachtstekorten gescoord werden.

Na correctie voor *confounders* tijdens de zwangerschap zoals leeftijd, roken, sociale status, depressie en alcoholgebruik na de zwangerschap zagen de onderzoekers een klein effect van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op hyperactiviteit en aandachtstekort bij meisjes op 47 en 81 maanden [Sayal 2009].

Conclusie: er zijn enige aanwijzingen voor een gering effect van binge drinken op neuropsychologische eindpunten. Echter onderzoek naar deze eindpunten is zeer moeilijk door veel mogelijke versturende factoren.

25 Drugsgebruik

Diverse leefstijlfactoren en sociale omstandigheden zijn geassocieerd met drugsgebruik. In veel onderzoeken is hier weinig rekening mee gehouden. In een review worden de effecten van opiaten, cannabis en cocaïne beschreven. In tegenstelling tot oude onderzoeken blijken aangeboren afwijkingen niet duidelijk gerelateerd aan drugsgebruik. Cocaïnegebruik lijkt echter wel geassocieerd met miskraam, prematuriteit, groeivertraging, solutio placentae en congenitale afwijkingen. Opiaten, zoals heroïne en methadon lijken in de meeste studies groeivertraging te geven. Veel studies zijn echter retrospectief en correctie van versturende factoren is niet altijd uitgevoerd [Schempf 2007].

Nederlands onderzoek onder 5871 vrouwen wijst uit dat de prevalentie van druggebruik, overwegend cannabis en cocaïne, in de zwangerschap 3,6% is. Gegevens werden verzameld in de periode 1997 tot 2004. De gebruikers waren gemiddeld jonger, lager opgeleid, verdienden minder en gebruikten minder vaak foliumzuur dan de niet-gebruikers. Tevens blijken de druggebruikers vaker te roken en alcohol te nuttigen tijdens de zwangerschap. Na correctie van deze versturende factoren bleek er geen verband te zijn tussen drugsgebruik en vroeggeboorte of laag geboortegewicht [Van Gelder 2010].

Een patiëntcontroleonderzoek van dezelfde onderzoeksgroep naar aangeboren afwijkingen includeerde 10.241 kinderen met aangeboren afwijkingen en 4967 kinderen zonder afwijkingen. In de periconceptionele fase gebruikte 5% van de moeders drugs. Er werden geen sterke verbanden aangetoond. Cannabisgebruik is mogelijk geassocieerd met anencefalie (gecorrigeerde OR 1,7; 95%-BI 0,9 tot 3,4), gebruik van cocaïne mogelijk met schisis (OR 2,5; 95%-BI 1,1 tot 5,4) [Van Gelder 2009].

Rotterdams onderzoek naar cannabisgebruik (prospectief cohort, n = 7452, cannabisgebruik 3,3%) beschrijft echografisch gemeten een verminderde foetale groei bij cannabisgebruikers [El 2009]. In verband met het risico op een neonataal abstinentiesyndroom vindt bij drugsverslaving de begeleiding plaats in de tweede lijn.

De negatieve invloed van drugs op fertiliteit wordt beschreven in de NHG-Standaard Subfertiliteit.

26 Overgewicht en ondergewicht

Overgewicht is geassocieerd met een verminderde fertiliteit, zoals beschreven in de NHG-Standaard Subfertiliteit. Meestal is de oorzaak van de subfertiliteit anovulatie.

Bij vrouwen met óvulaties blijkt dat elk punt boven een BMI van 29 kg/m² een verminderde kans op zwangerschap geeft van 4% (HR 0,96; 95%-BI 0,91 tot 0,99) [Van der Steeg 2008]. Een hoger BMI geeft een hoger risico op een miskraam, BMI ≥ 25 kg/m² (OR 1,67 95%-BI 1,25 tot 2,25) [Metwally 2008].

Gewichtstoename voor de zwangerschap verhoogt het risico op ongunstige uitkomsten. In een prospectief onderzoek werd de associatie van verandering van de BMI tussen de 1e en de 2e zwangerschap en complicaties bij de tweede zwangerschap bij 151.025 Zweedse vrouwen bestudeerd. Vergeleken met vrouwen wier BMI -1,0 tot 0,9 kg/m² veranderde, steeg bij vrouwen met een BMI toename van 3 kg/m² of meer de kans op maternale en perinatale complicaties: pre-eclampsie OR 1,78 (95%-BI 1,52 tot 2,08), zwangerschapshypertensie OR 1,76 (95%-BI 1,39 tot 2,23), zwangerschapsdiabetes OR 2,09 (95%-BI 1,68 tot 2,61), sectio caesarea OR 1,32 (95%-BI 1,22 tot 1,44), intra-uteriene vruchtdood OR 1,63 (95%-BI 1,20 tot 2,21) en macrosomie OR 1,87 (95%-BI 1,72 tot 2,04). Gewichtstoename verhoogt het risico op complicaties, en deze associaties zijn tevens aanwezig bij vrouwen die preconceptieel geen overgewicht hadden [Villamor 2006]. Een patiëntcontroleonderzoek geeft aan dat gewichtstoename (2 tot 10 kg per jaar) in de 5 jaar voor de zwangerschap het risico op zwangerschapsdiabetes verhoogd (RR 2,6 (95%-BI 1,5 tot 4,5) [Hedderson 2008].

Het risico op ongunstige uitkomsten is afhankelijk van de mate van overgewicht. De groep met het hoogste risico zijn vrouwen met morbide obesitas (BMI > 35 kg/m²). Zij hebben een hoog risico ten opzichte van mensen met een normaal gewicht op zwangerschapsdiabetes (OR 5,5; 95%-BI 4,27 tot 7,21) [Torloni 2009], zwangerschapshypertensie (OR van 7,4; 95%-BI 4,8 tot 11,5) [Bhattacharya 2007], vroeggeboorte (cohort; n = 18.633; BMI > 40 kg/m²; OR 2,43; 95%-BI 1,46 tot 4,05) [Abenham 2007].

In een retrospectief Deens cohort (n = 54.505) werd preconceptieel BMI en het risico op een doodgeboren kind geëvalueerd. Vrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m²) krijgen een hoger aantal doodgeborenen veroorzaakt door een niet uit te leggen intra-uteriene vruchtdood of foetoplacentaire disfunctie in vergelijking tot vrouwen met een normaal gewicht (n = 54.505, HR 2,9; 95%-BI 1,1 tot 7,7) [Nohr 2005].

Een meta-analyse van 18 observationele onderzoeken toont aan dat zwangere vrouwen met obesitas een verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met aangeboren afwijkingen in vergelijking tot moeders met een normaal BMI: neuralebuisdefect OR 1,87 (95%-BI 1,62 tot 2,15), cardiovasculaire anomalie OR 1,30 (95%-BI 1,12 tot 1,50), verhemelte- en lipspleet OR 1,20 (95%-BI 1,09 tot 1,31), hydrocephalus OR 1,68 (95%-BI 1,19 tot 2,36) en extremitetreductie anomalie OR 1,34 (95%-BI 1,03-1,73). Omgerekend betekent dit dat het absolute risico op een neuralebuisdefect of een hartanomalie respectievelijk 0,61 per 1000 en 0,47 per 1000 geboorten groter is bij een obese vrouw dan bij een vrouw met een normaal BMI voor de zwangerschap [Stothard 2009].

Ondergewicht (BMI < 20) heeft een beschermend effect op pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie en zwangerschapsdiabetes. Echter vroeggeboorte (32 tot 37 weken) en lager geboortegewicht komen vaker voor bij vrouwen met een laag gewicht dan bij vrouwen met een normaal gewicht [Abenham 2007].

Conclusie: overgewicht gaat gepaard met een verminderde vruchtbaarheid, meer kans op zwangerschapsdiabetes en zwangerschapshypertensie, vroeggeboorte, obstetrische complicaties en aangeboren afwijkingen.

27 Attenderen op kinderwenspreekuur

Britse onderzoekers hebben in een vragenlijst vrouwen (n = 705) gevraagd of zij het acceptabel vonden of de huisarts het initiatief nam om preconceptie zorg te bespreken (opportunistisch aanbieden). Er bleek een verband te zijn tussen de oorspronkelijke reden voor het consult en de acceptatie. Kwamen de vrouwen in verband met anticonceptie dan vond 90% van de vrouwen het goed. Dit percentage daalde naar 50% bij een uitstrijkje en indien zij kwamen voor een verkoudheid vond slechts 8% het een goed idee dat de huisarts het onderwerp aansneed [Wallace 1998].

28 Vragenlijst

De *ZwangerWijzer* is een uitgebreide vragenlijst, een schriftelijke versie is te vinden op www.nhg.org/pcz, een digitale versie via www.zwangerwijzer.nl. Bij de digitale versie krijgen vrouwen na het beantwoorden van een vraag informatie over mogelijke risico's. De uitkomsten van de vragenlijst kunnen per e-mail worden verzonden naar de hulpverlener. De vragenlijst is ontwikkeld en gevalideerd door het Erasmus MC en het Erfocentrum [De Weerd 2002]. Ook de internetvariant van deze vragenlijst is gevalideerd [Landkroon 2010]. De paren vulden de schriftelijke versie respectievelijk de internetversie thuis in. Tijdens een interview werden de items opnieuw gevraagd en werd gekeken naar de overeenkomst in de antwoorden.

Door de werkgroep is gekozen voor deze bestaande vragenlijst, omdat er door verloskundigen en gynaecologen al ervaring is opgedaan met deze vragenlijst. Verschillende beroepsgroepen, waaronder het NHC, nemen inmiddels deel in de redac-

tie van deze vragenlijst, de inhoud wordt op deze wijze steeds vernieuwd aan de hand van de nieuwste wetenschappelijke inzichten.

29 Vraagverheldering

Uit een pilotonderzoek van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) en uit een tweedelijns kindervenspoli [Schrander-Stumpel 1996] blijkt dat de meeste paren vragen hebben over vruchtbaarheid. Daar wordt in deze standaard verder niet op ingegaan, omdat dit aan de orde komt in de NHG-Standaard Subfertiliteit.

30 Screening diabetes mellitus

De standaard Diabetes Mellitus geeft richtlijnen welke groepen zouden moeten gescreend worden voor diabetes mellitus. Paren voor preconceptieel advies zijn in de regel jonger dan 45 jaar en zouden strikt genomen niet in aanmerking komen voor screening. Uitzondering zijn vrouwen met een zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis en mensen van Hindoestaanse afkomst. Aangezien diabetes negatieve gevolgen kan hebben voor een zwangerschap en behandeling voor handen is, is case-finding gerechtvaardigd. Toekomstig onderzoek zou de effectiviteit moeten evalueren.

31 Foliumzuur

De kans op een kind met een neuralebuisdefect kan gereduceerd worden door de inname van foliumzuur vanaf minstens 4 weken voor de conceptie tot 10 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie. In een systematische review (5 onderzoeken, n = 6105) was het relatief risico 0,28 (95%-BI 0,15 tot 0,52) vergeleken met een placebo. In deze 5 onderzoeken werden zowel vrouwen met en zonder een eerder kind met een neuralebuisdefect geïncludeerd. NNT werd geschat op 847 [De-Regil 2010]. In het enige prospectieve onderzoek welke was geïncludeerd in de Cochrane-review met vrouwen zonder een verhoogde voorafkans (n = 4156) werden in de interventiegroep geen kinderen geboren met een neurale buis defect. In deze studie werd een supplement gebruikt waarin 0,8 mg foliumzuur was opgenomen. In later retrospectief onderzoek werden met supplementen van 0,36 mg foliumzuur een daling van 60% van neuralebuisdefecten onder eerstgeborenen aangetoond [Weller 1993].

Eind 1993 verscheen een advies van de gecombineerde commissie van de Gezondheidsraad en de Voedingsraad en ontvingen artsen een circulaire van de Geneeskundige Hoofdingspectie. Daarin wordt voor alle Nederlandse vrouwen met zwangerschapswens en zonder verhoogd risico op een kind met een neuralebuisdefect foliumzuur-suppletie met 0,5 mg per dag aanbevolen, terwijl vrouwen met een verhoogd risico op een kind met een neuralebuisdefect wordt aangeraden 5 mg per dag te gebruiken. Dit advies is sindsdien niet meer herzien.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat foliumzuur naast neuralebuisdefecten ook andere aangeboren afwijkingen zoals schisis en cardiale defecten kan voorkomen, waren deze schattingen in trials niet statistisch significant [van Beynum 2010, Ionescu-Iltu 2009].

In Nederland bleek in 2005 63% van de hoger opgeleide vrouwen het advies op te volgen tegen 31% van de lager opgeleiden [De Walle 2008]. In het onderzoek waarbij huisartsen preconceptieadvies gaven gebruikten 90% van de hoger opgeleiden foliumzuur. Dit percentage was lager bij lager opgeleiden, maar met 82% beduidend hoger dan de landelijke cijfers [Elsinga 2008].

Het aantal neuralebuisdefecten is gedaald van 12,3 per 10.000 kinderen in 1997 naar 6,3 per 10.000 kinderen in 2004. Deze daling hangt waarschijnlijk niet alleen samen met een toename in het gebruik van foliumzuur, maar ook met een toename van de prenatale (echo)diagnostiek [Gezondheidsraad 2010].

32 Richtlijnen goede voeding

Voor personen met een stabiel en gezond lichaamsgewicht: voor volwassenen BMI: 18,5 tot 24,9 kg/m²; middelomtrek mannen < 94 cm en vrouwen < 80 cm, geldt:

- Gebruik dagelijks 150 tot 200 gram groente en 200 gram fruit.
- Gebruik een voeding die dagelijks 30 tot 40 gram vezels afkomstig van groente, fruit en volkoren graanproducten bevat.
- Beperk het gebruik van verzadigde vetzuren tot maximaal 10 energieprocent en van transverzadigde vetzuren tot maximaal 1 energieprocent.
- Neem twee porties (100 tot 150 g) (vette) vis per week.
- Eet/drink maximaal 7 keer per dag.
- Beperk de inname van keukenzout tot maximaal 6 gram per dag [Gezondheidsraad 2006].

33 Cafeïne

Sommige observationele onderzoeken studies laten positieve associaties zien tussen het gebruik van cafeïne en het optreden van miskramen. Een review uit 2004 vatte het bewijs samen van cross-sectionele (n = 2), patiëntcontroleonderzoeken (n = 8) en cohortonderzoeken (n = 5) [Signorello 2004]. Het poolen van de resultaten was niet mogelijk door de grote verschillen in studieopzet. Er worden veel methodologische onvolkomenheden beschreven. Bij de cohortonderzoeken is het grootste bezwaar dat het koffiegebruik doorgaans maar eenmalig wordt gevraagd, terwijl de consumptie nogal kan variëren nadat de zwangerschap is vastgesteld. Daarnaast neemt koffiegebruik vaak af bij misselijkheid. Een versturende factor zou kunnen zijn dat ook misselijkheid een indicator kan zijn van een doorgaande zwangerschap. Slechts enkele onderzoeken hebben met deze versturende factor rekening gehouden. Voor de confounder roken werd wisselend gecorrigeerd. In de review wordt geconcludeerd dat er nog onvoldoende bewijs is om cafeïne te ontraden.

Na de review zijn nog 2 cohortonderzoeken gepubliceerd. Een daarvan vond bij vrouwen die gemiddeld ongeveer 200 mg cafeïne per dag gebruikten geen verhoogd risico op miskramen [Savitz 2008]. De tweede liet wel een verhoogd risico op miskramen zien (HR 2,23; 1,34 tot 3,69) zien bij vrouwen die meer dan 200 mg cafeïne per dag gebruikten [Weng 2008].

Er is ook observationeel onderzoek naar het effect van cafeïne op foetale groei en vroeggeboorte. Een prospectief onderzoek naar cafeïne gebruik en verminderde foetale groei concludeerde na bestudering van 2635 zwangeren dat er een verhoogd risico was ten opzichte van vrouwen die < 100 mg cafeïne genoten. Een OR van 1,4 (95%-BI 1,0 tot 2,0) werd gemeld bij gebruik van meer dan 300 mg cafeïne. Opmerkelijk was dat het cafeïne gebruik met name gebaseerd was op het gebruik van thee, en dat de associatie sterker was bij vrouwen met een versnelde cafeïneklaring [CARE Study Group 2008].

Er is één trial gedaan met cafeïne. De uitkomstmaten betroffen geboortegewicht en zwangerschapsduur. Na randomisatie kregen vrouwen vanaf de tweede helft van de zwangerschap ten minste 3 koppen gewone koffie met cafeïne of cafeïnevrije koffie. Er bleken geen significante verschillen te zijn in de uitkomstmaten [Bech 2007]. Conclusie: er zijn aanwijzingen dat hoge inname van cafeïne een negatieve invloed heeft op foetale groei, uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat inname tot 300 mg per dag in het tweede trimester geen negatief effect op de zwangerschap heeft. Zwangere vrouwen worden geadviseerd tot 300 mg cafeïne per dag te gebruiken. Deze grens wordt in elk geval veilig geacht voor het risico op vroeggeboorte en verminderd geboortegewicht. Een duidelijke veilige boven- of ondergrens voor het risico op miskramen is echter nooit goed onderzocht. Preconceptionele adviezen ten aanzien van cafeïne gebruik zijn niet nodig.

Tabel 1 Voorbeelden van 300 mg cafeïne

3 koppen koffie, 1 kop thee
2 koppen koffie, 2 koppen thee, 1 glas cola
2 koppen koffie, 3 koppen thee

Bron: Voedingscentrum

34 Reizigersvaccinatie en malariaprofylaxe

Voldoende ervaring met vaccins in de zwangerschap is er met DKTP, polio en tetanus. Met vaccinaties tegen hepatitis A, hepatitis B, meningitis, en rabies en de injectie tegen buiktyfus is er te weinig ervaring. Deze dienen daarom alleen te worden gebruikt indien er een reële kans op besmetting aanwezig is [Van Buren 2010]. De levende vaccins, zoals die tegen gele koorts, de capsules tegen buiktyfus en de BMR worden bij voorkeur niet gegeven net voor of tijdens de zwangerschap.

Gebieden waar malaria of gele koorts voorkomen kunnen beter vermeden worden bij actieve kinderwens en in de zwangerschap. Als reizen naar een gebied waar gele koorts heerst onvermijdelijk is, wordt meestal toch de vaccinatie tegen gele koorts gegeven. Gele koorts is een zeer gevaarlijke ziekte voor moeder en kind. Malaria kan tijdens de zwangerschap ernstiger verlopen en geeft een verhoogde kans op een miskraam.

Sommige antimalariamiddelen mogen echter niet tijdens de zwangerschap worden genomen. Dit geldt met name voor atovaquon en doxycycline. Chloroquine en proguanil mogen tijdens de hele zwangerschap worden gebruikt, maar geven in veel gebieden minder goede bescherming.

Mefloquine mag vanaf de vierde zwangerschapsmaand als profylaxe worden gegeven. Zwangeren die - tegen advies - vroeg in de zwangerschap toch naar malariagebieden reizen waar resistentie voorkomt, wordt wegens het gevaar van malaria tijdens de zwangerschap dringend geadviseerd toch mefloquine te gebruiken. Muggenwerende middelen met DEET moeten met mate worden gebruikt in een lage concentratie, het is een toxisch middel wat door de huid wordt geabsorbeerd. Als muggenstekers geen risico voor de gezondheid vormen zou het niet gebruikt moeten worden.

35 Leeftijdsgelateerde complicaties

Boven de 30 jaar neemt de vruchtbaarheid snel af: op 35- en 40-jarige leeftijd is de vruchtbaarheid respectievelijk 50% en 10% van die op 25-jarige leeftijd. In de NHG-Standaard Subfertiliteit wordt dit nader toegelicht. Bovendien is een hoge maternale leeftijd geassocieerd met een grotere kans op zwangerschapscomplicaties en chromosomale afwijkingen bij het kind. Er treden vaker miskramen op bij hogere leeftijd. Miskramen die worden opgemerkt komen bij zwangerschappen onder de 30 jaar bij 10% van de vrouwen voor, omstreeks het 35e jaar is dit 20% en bij 40 jaar of ouder 50% [Merkus 2007]. Er is een stijging te zien van uitgevoerde sectio's naar mate de leeftijd stijgt en er worden meer meerlingen geteld bij oudere moeders welke deels verklaard worden door voortplantingstechnieken als IVF. Meerlingzwangerschappen geven meer complicaties zoals vroeggeboorten. Chromosomale afwijkingen waarvan het downsyndroom de belangrijkste is komen vaker voor op oudere leeftijd.

Het risico op downsyndroom is als volgt:

Leeftijd van de moeder	Kans op een kind met Downsyndroom op het moment van de test
20 - 25 jaar	11 tot 13 van de 10.000
26 - 30 jaar	14 tot 19 van de 10.000
31 - 35 jaar	20 tot 45 van de 10.000
36 - 40 jaar	60 tot 155 van de 10.000
41 - 45 jaar	200 tot 615 van de 10.000

Op de website www.kiesbeter.nl kan het paar zijn

leeftijdsgelateerde risico laten berekenen. Er wordt tevens informatie geboden om paren na te laten denken over de consequenties van prenataal onderzoek.

Soms loopt het leven nu eenmaal zo dat een kinderwens pas op latere leeftijd actueel wordt. De bedoeling van deze voorlichting is niet de oudere moeders het gevoel geven dat zij risico's lopen maar de groep vrouwen die wel de keuze hebben voor te lichten over de risico's van uitstellen.

36 Tijdige verloskundige zorg

Uit de signalementstudie komt naar voren dat allochtone vrouwen pas laat onder controle bij een verloskundig hulpverlener komen [Bonsel 2010]. In de stad meldt 50% van de allochtone vrouwen zich na de 14e zwangerschapsweek en 15% na de 22e zwangerschapsweek. Voor autochtone vrouwen zijn deze percentages 25% en 5%. Als vrouwen pas laat onder controle van een verloskundig hulpverlener komen dan is de eerste trimester screening niet meer mogelijk. Ook de algemene voorlichting wordt dan pas later in de zwangerschap gegeven. Informatie over prenatale screeningsmogelijkheden is te vinden op informatiesites van het RIVM, tevens is daar een Digitale Individuele Nascholing te volgen (<http://www.rivm.nl/pns/download-seo/counseling/opleidingen/#DIN>).

37 Hypertensie

Uit een Cochrane-review (46 onderzoeken, 4282 vrouwen) blijkt dat behandeling van vrouwen met hypertensie in vergelijking met onbehandelde vrouwen geen vermindering geven op ongunstige zwangerschapsuitkomsten. Ook het risico op pre-eclampsie wordt niet verlaagd bij vrouwen met een matig verhoogde bloeddruk (systolisch tot 170 mmHg, diastolisch tot 110 mmHg) [Abalos 2007]. Meestal daalt de bloeddruk aan het begin van een zwangerschap. Het blijkt dat het risico op pre-eclampsie niet is verhoogd wanneer vrouwen antihypertensiva staken in het eerste trimester (OR 0,66; 95%-BI 0,27 tot 1,56) [Nakhai-Pour 2009]. Methyldopa wordt meestal goed verdragen, is niet teratogeen en is goed onderzocht. Er is wel ervaring met calciumantagonisten (nifedipine en verapamil) in de tweede helft van de zwangerschap. Er is onvoldoende ervaring mee om in het eerste trimester te gebruiken. Voor bètablokkers (labetolol, metoprolol, propranolol) zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor teratogeniteit. Diuretica zijn niet teratogeen, maar zij kunnen de placentaire doorbloeding verminderen. Triamteren is een foliumzuurantagonist en dient in het eerste trimester vermeden te worden. Met amiloride bestaat slechts zeer beperkte ervaring. Alleen op strikte indicaties zoals dreigende decompensatie cordis wordt hydrochloorthiazide of furosemide voorgeschreven [Van Buren 2010].

38 Schildklierfunctiestoornissen

Maternale hypothyreoïdie, met name in het eerste trimester is geassocieerd met lagere neonatale psychomotorie ontwikkelingscores en lagere IQ-scores op 4- tot 7-jarige leeftijd. Daarnaast worden later in de zwangerschap complicaties gezien waaronder hypertensie en pre-eclampsie, solutio placentae, anemie, bloedingen postpartum, prematuriteit, laag geboorte gewicht, IUVD en foetale mortaliteit.

Tijdens de zwangerschap neemt de behoefte aan schildklierhormoon van vrouwen met hypothyreoïdie toe. Onderzoek toont aan dat deze toegenomen behoefte al bij een zwangerschapsduur van 5 weken optreedt. Vanaf de 16e tot 20e week stabiliseert de behoefte zich [Alexander 2004]. Hierna treedt een plateauafase op. Gemiddeld genomen hebben vrouwen een dosisverhoging nodig van 30% zodra de zwangerschap bevestigd is en blijken zij bij het bereiken van de plateauafase ongeveer 50% meer schildklierhormoon nodig te hebben. Het is niet duidelijk of het suppleren van vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie positieve effecten heeft op het kind, hierover loopt momenteel een

trial (clinicaltrials.gov, NCT00388297). Vooral nog is er geen internationale consensus of vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie moeten worden behandeld als zij een zwangerschapswens hebben. Controle van schildklierfuncties tijdens de zwangerschap wordt in deze groep wel aanbevolen [Surks 2004].

39 Hyperthyreoïdie

De bedoeling van de titratiemethode is dat er een zo laag mogelijke dosering propylthiouracil wordt gebruikt in de zwangerschap (NHG-Standaard Schildklierandoeningen). Indien de hyperthyreoïdie niet onder controle is tijdens de zwangerschap bestaat er een direct verband met een verhoogd risico op: pre-eclampsie, hartfalen, thyroïdische crisis en solutio placentae. Bij het kind kan het groei- vertraging, laag geboortegewicht, prematuriteit, intra-uteriene vruchtdood en neonataal zowel immunologische hypo- of hyperthyreoïdie veroorzaken.

40 Astma

Astma heeft als zodanig geen negatieve gevolgen voor een zwangerschap. Fysiologische factoren in de zwangerschap kunnen de astma zowel positief (bijvoorbeeld hormonaal gerelateerde bronchodilatatie) als negatief beïnvloeden (bijvoorbeeld: hoogstand diafragma, veranderde immuniteit). Ongeveer 75% van alle zwangere vrouwen krijgt klachten van dyspnoe. Bij zwangeren met astma is van belang te onderscheiden of dit veroorzaakt wordt door de astma dan wel van de fysiologische veranderingen die optreden door de zwangerschap.

Bij patiënten met matig tot ernstig astma is de kans op een exacerbatie tijdens de zwangerschap tussen 20 tot 36%. Bij ernstig astma ligt dit percentage op 50%. Ongerstheid over vermeende teratogeniteit leidt in het eerste trimester onterecht tot verminderen of stoppen van de medicatie. Er wordt een lager geboortegewicht gevonden bij vrouwen die een exacerbatie hebben gehad [Vroegop 2009].

41 Stemming- en angststoornissen

Stemming- en angststoornissen komen veel voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In de zwangerschap ontstaat dan wel recidiveert een depressie of angststoornis frequent (prevalentie ongeveer 10%).

Depressie en angst tijdens de zwangerschap of postpartum kan een behoorlijke impact hebben op het gezinsleven, de relatie tussen moeder en kind en de toekomstige geestelijke gezondheid van het kind door problemen met de hechting. Depressie in de zwangerschap is geassocieerd met prematuriteit, lager geboortegewicht, lagere apgarscores en postpartumdepressie. Daarnaast worden cognitieve en gedragsproblemen gevonden bij het kind op de korte en langere termijn.

Uit niet-gerandomiseerd prospectief onderzoek onder vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap blijkt dat staken of verminderen

van antidepressiva gepaard gaat met een hoger percentage terugval van vrouwen die dezelfde dosering antidepressiva gebruiken. Bij vrouwen die stopten of medicatie afbouwden werd bij 60% medicatie weer hersteld [Cohen 2006].

De literatuur is niet eenduidig ten aanzien van risico's bij gebruik van SSRIs. Studies vinden wel mogelijk verhoogde risico's op hartafwijkingen na blootstelling aan paroxetine in het eerste trimester van de zwangerschap [Van Buren 2010].

Er kunnen ontwenningverschijnselen optreden bij pasgeborenen van wie de moeders tijdens de zwangerschap SSRIs hebben geslikt. Als er een SSRI in de zwangerschap gebruikt moet worden dan is er de meeste ervaring met fluoxetine, citalopram en sertraline. Van het laatste middel is bekend dat ze ook tijdens lactatie gebruikt kunnen worden.

Voor de tricyclische middelen bestaan geen aanwijzingen dat zij aangeboren afwijkingen geven. Later in de zwangerschap is het belangrijk om spiegels van tricyclische antidepressiva te controleren in verband met veranderde farmacokinetiek. Meeste ervaring in deze groep is opgedaan met amitriptyline, clomipramine, imipramine of nortriptyline.

Geadviseerd wordt om individueel de risico's van het continueren en stoppen van de medicatie af te wegen. Wijziging in de therapie kan wel enige maanden vergen.

42 Diabetes mellitus type 1 en 2

Vrouwen met diabetes hebben een verhoogd risico op: miskraam, pre-eclampsie, prematuriteit, IUVD, een kind met congenitale aandoeningen, macrosomie, perinatale mortaliteit en postnatale adaptatie (zoals hypoglykemieën). Diabetische retinopathie kan tijdens de zwangerschap snel verslechteren.

Door preconceptioneel goede glykemische instelling te bewerkstelligen kan het risico op de genoemde negatieve zwangerschapscitkomsten gereduceerd worden, maar niet geheel geëlimineerd [Ray 2001]. Eventuele gebruikte ACE-remmers moeten omdat ze teratogeen zijn preconceptioneel gestaakt worden en statines op het moment dat de zwangerschap bevestigd is. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat een hogere dosis foliumzuur periconceptioneel noodzakelijk is. Ook zijn er geen aanwijzingen dat het foliumzuurmetabolisme veranderd is bij diabetes [NICE 2008, Cohen 2006].

43 Epilepsie

Sommige anti-epileptica veroorzaken enzyminductie in de lever waardoor foliumzuur sneller afgebroken wordt. Tevens remmen anti-epileptica de resorptie van foliumzuur in de dunne darm. Samen kan dit resulteren in een foliumzuurdeficiëntie. Onderzoek en richtlijnen verschillen in aanpak van eventuele foliumzuurdeficiëntie. Hierbij worden uiteenlopende adviezen gegeven variërend tussen dezelfde dosis als alle vrouwen tot een tienvoudige dosis foliumzuur. Bij gebrek

aan eenduidig bewijs heeft de werkgroep gekozen voor het advies foliumzuurdeficiëntie te objectiveren en daarnaar te handelen. Vrouwen die anti-epileptica gebruiken hebben twee- tot driemaal grotere kans (minder dan 10%) op een kind met een aangeboren afwijking. De kans op aangeboren afwijkingen neemt toe bij het gelijktijdig gebruik van verschillende medicamenten. Het betreft behalve neuralebuisdefecten, ook congenitale hartafwijkingen, gespleten gehemelte, urogenitale afwijkingen en psychomotorische of mentale retardatie [Holmes 2001, Artama 2006]. Verder is epilepsie geassocieerd met spontane abortus, laag geboortegewicht, verminderde hoofdvang, ontwikkelingsproblemen, neonatale bloedingsproblemen en perinatale sterfte [Dunlop 2008].

44 Trombose

Onder de erfelijke trombofiliefactoren kennen we antitrombine III-deficiëntie (1/200-1/400 van de bevolking), Proteïne-C- en -S-deficiëntie (1/200-1/500), Factor V Leiden (2-7/100), Protrombinemutatie (2-3/100) en hyperhomocysteinemie. Tot de verworven trombofiliefactoren rekenen we het lupus anticoagulans. Trombofilie gaat gepaard met een verhoogd risico diepe veneuze trombose en embolieën in longen en hersenen, arteriële trombo-embolische processen en ernstige pre-eclampsie. Gevolgen voor de zwangerschap kunnen zijn infarctering van placenta, solutio placentae, miskramen, foetale groeiretardatie, foetale cerebrale infarcten en foetale sterfte [Dunlop 2008]. Het risico op een recidief trombose tijdens de zwangerschap kan ingeschat worden met behulp van [tabel 2].

Een voorgeschiedenis van oppervlakkige tromboflebitis is ook een risicofactor voor VTE in de zwangerschap (OR 3,7; (95%-BI 1,2 tot 11,2).

Ter preventie van VTE tijdens zwangerschap wordt het volgende beleid geadviseerd:

- laag en intermediair risico: counselen, in principe afwachting beleid;
- hoog risico: laag moleculair gewicht heparine tijdens de gehele zwangerschap.

Ter preventie van VTE tijdens kraambed wordt het volgende beleid geadviseerd:

- laag risico: counselen, in principe geen profylaxe, tenzij persoonlijke voorgeschiedenis van VTE;
- intermediair risico: counselen, in principe profylaxe met LMWH;
- hoog risico: doorgaan met LMWH of switchen naar vitamine-K-antagonisten postpartum.
- [Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2008]

45 Aangeboren hartafwijkingen

De risico's voor de moeder met een aangeboren hartafwijking bij een zwangerschap worden bepaald door de kans op ritmestoornissen en hartfalen. De *cardiac output* stijgt in de zwangerschap met 30 tot 50% en deze toename vindt al plaats in het eerste trimester van de zwangerschap [Uebing 2006]. Een geïsoleerd ventrikelseptumdefect (VSD) is de meest voorkomende hartafwijking. De herhalingskans van een kind geboren uit een moeder met VSD is ongeveer 10%, wanneer de vader is aangedaan met een VSD is de herhalingskans ongeveer 2 tot 3% [Pulles-Heintzberger 2005].

46 PKU

Fenylketonurie is een autosomaal recessieve aandoening, geboorteprevalentie 1 per 18.000. Zonder vroege behandeling leidt de ziekte tot een verstandelijke handicap. Verhoogde waarden van fenylalanine treden op door een deficiëntie van het enzym fenylalaninehydroxylase in de lever. Hierdoor kan fenylalanine uit de voeding niet omgezet worden tot tyrosine. De ophoping van fenylalanine en zijn bijproducten zijn schadelijk voor de hersenen, daarom wordt tot jong volwassen leeftijd een streng eiwitbeperkt dieet gevolgd. Indien de fenylalanine spiegels te hoog zijn tijdens de zwanger-

Tabel 2 Overzicht van de kans op trombo-embolie tijdens zwangerschap en kraambed

Laag risico (0,5 – 2%)	Intermediair risico (2 – 5%)	Hoog risico (> 5%)
Asymptomatische vrouwen met bekend dragerschap van factor V Leiden, protrombinemutatie, milde hyperhomocysteinemie, hoog factor VIII	Asymptomatische vrouwen met deficiënties van antitrombine, proteïne C, proteïne S, gecombineerde of homozygote defecten	Vrouwen met één eerdere episode van VTE en bekende erfelijke of verworven trombofilie
Vrouwen met één eerdere episode van VTE met mogelijke oorzaak (bijvoorbeeld immobiliteit of pilgebruik)	Vrouwen met één eerdere episode van idiopathische VTE	Vrouwen met recidiverende episoden van VTE
	Vrouwen met antifosfolipidensyndroom o.b.v. niet-VTE (bijvoorbeeld herhaalde miskramen)	

VTE = veneuze trombo-embolie

schap ontstaat maternale PKU bij het kind. Hierbij worden voornamelijk microcefalie, hartafwijkingen en mentale retardatie gevonden, naast aangezichtsdysmorphie, vertraagde spraakontwikkeling, convulsies, eczeem en gedragsafwijkingen. Maternale PKU is te voorkomen door opnieuw te starten met het streng eiwitbeperkte dieet met controle van de fenylalaninespiegels. Het streven is om preconceptieel een waarde te bereiken van 100 tot 250 micromol/l en dit stabiel te houden gedurende de gehele zwangerschap. Het advies is voor de conceptie 2 keer per week de spiegels te controleren. Het reeds voor de conceptie bereiken van de streefwaarden heeft een bewezen positief effect op de mentale ontwikkeling van de kinderen. Voorafgaand aan de zwangerschap kan desge-

wenst dragerschapsonderzoek bij de partner uitgevoerd worden. Ook prenatale diagnostiek door middel van een vlokkentest is desgewenst mogelijk [Dunlop 2008, Maillot 2008].

47 Gebruik van nicotinevervangende middelen
Nicotine beïnvloedt de circulatie en de ademhaling van de foetus negatief. Roken tijdens de zwangerschap kan echter een groter risico vormen voor de vrucht dan het gebruik van nicotinevervangende middelen. Als stoppen met roken tijdens de zwangerschap zonder medicamenteuze ondersteuning niet lukt komen deze middelen dan ook in aanmerking (zie de NHG-Standaard Stoppen met roken).

48 Risicoselectie

Uitgangspunt voor de verloskundige risicoselectie is de Verloskundig indicatielijst die te vinden is in het Verloskundig Vademecum (www.nhg.org/pcz). Het Verloskundig Vademecum wordt momenteel geactualiseerd. De VII zal via internet benaderbaar zijn en wordt per onderwerp up-to-date gehouden in de toekomst.

49 Specialistisch preconceptiespreekuur

Regionaal kunnen er afspraken zijn welke gynaecoloog preconceptiezorg uitvoert. In verschillende centra zijn preconceptiespreekuren ingericht. Risicoselectie en algemene voorlichting zijn in principe een taak van de eerstelijns hulpverleners zoals huisartsen en verloskundigen.

LITERATUUR

- Aalhuizen I, Van der Stouwe R, KNOV. Evaluatie pilot preconceptiezorg 2006-2007 (2008). /www.knov.nl/docs/uploads/Evaluatierapport_Pilot_Preconceptiezorg_definitief.pdf.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smith DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002252.
- Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:39-43.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.
- Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997;52:1003-9.
- Anonymus. LCI-Richtlijnen Infectieziektebestrijding. Deel 1. Bilthoven: RIVM-Cib, 2008.
- Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojarvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy--a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol* 2006;35:280-7.
- Bakker MK, Cornel MC, De Walle HE. Kennis over en gebruik van periconceptioneel foliumzuur onder allochtone en westerse vrouwen, na de publiekscampagne in 1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2426-30.
- Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-van den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113:559-68.
- Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:409.
- Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;7:168.
- Bonsel GJ, Birnie E, Denktas S, Poeran J, Steegers EAP. Signalementstudie 'Zwangerschap en Geboorte' 2010: Lijnen in de Perinatale Sterfte. Rotterdam: Erasmus MC, 2010.
- CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008;337:a2332.
- Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999;16:208-15.
- Chambliss LR. Intimate partner violence and its implication for pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:385-97.
- Charrow J. Ashkenazi Jewish genetic disorders. *Fam Cancer* 2004;3:201-6.
- Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
- Cornel MC. Wacht u voor de roedehond. *Med Contact* 2005;60:1027-9.
- De Graaf JP, Ravelli AC, Wildschut HI, Denktas S, Voorham AJ, Bonsel GJ, et al. Perinatale uitkomsten in de vier grote steden en de prachtwijken in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2734-40.
- De Jong-Potjer LC, Elsinga J. Preconception counselling in general practice. Evaluation of a systematic programme inviting couples contemplating pregnancy [Proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden, 2006.
- De Jong-Potjer LC, Elsinga J, Le Cessie S, Van der Pal-de Bruin, Neven AK, Buitendijk SE, et al. GP-initiated preconception counselling in a randomised controlled trial does not induce anxiety. *BMC Fam Pract* 2006b;7:66.
- De Walle HE, De Jong-van den Berg LT. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:539-43.
- De Weerd S, Van der Bij AK, Cikot RJLM, Braspenning JCC, Braat DDM, Steegers EAP. Preconception care: a screening tool for health assessment and risk detection. *Prev Med* 2002;34:505-11.
- De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007950.
- Denktas S, Sonneveld H, Birnie E, Van der Weg EJ, Voorham AJ, Peters IA, et al. Rapportage eerste jaar pilotstudie Preconceptiezorg Deelgemeente Noord. Rotterdam: Erasmus MC, 2010.
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spetoli D, Gori G, D'Amico R, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006171.
- Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:S310-S327.
- El Marouh H, Tiemeier H, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: The Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009.
- Elsinga J, De Jong-Potjer LC, Van der Pal-de Bruin KM, Le Cessie S, Assendelft WJ, Buitendijk SE. The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy. *Womens Health Issues* 2008;18:S117-S125.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427-31.
- Fenster L, Schaefer C, Mathur A, Hiatt RA, Pieper C, Hubbard AE, et al. Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1995;142:1176-83.
- Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding (2005). www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/risico-s-van-alcoholgebruik-bij-conceptie-zwangerschap-en-borstvoeding.
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding (2006). www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/richtlijnen-goede-voeding-2006.
- Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin (2007). www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/preconceptiezorg-voor-een-goed-begin.
- Gottlieb SL, Martin DH, Xu F, Byrne GI, Brunham RC. Summary: The natural history and immunobiology of Chlamydia trachomatis genital infection and implications for Chlamydia control. *J Infect Dis* 2010;201 Suppl 2:S190-S204.
- Hanson JW, Jones KL, Smith DW. Fetal alcohol syndrome. Experience with 41 patients. *JAMA* 1976;235:1458-60.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:409-7.
- Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:1069-73.
- Holmes LB. Looking for long-term effects from prenatal exposures to anticonvulsants. *Teratology* 2001;64:175-6.
- Ionescu-Ittu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 2009;338:b1673.
- Kal HB, Struikmans H. Zwangerschap en straling; samenvatting en conclusies van Publicatie 84 van de International Commission on Radiological Protection. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:299-303.
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002;155:305-12.
- Kortbeek LM, De Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2004;132:839-45.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose (2008). www.cbo.nl/Downloads/492/rl_stol_09.pdf. Geraadpleegd 30-03-2010.
- Lakeman P, Plass AM, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, Ten Kate LP. Three-month follow-up of Western and non-Western participants in a study on preconceptional ancestry-based carrier couple screening for cys-

- tic fibrosis and hemoglobinopathies in the Netherlands. *Genet Med* 2008; 10: 820-30.
- Landkroon AP, De Weerd S, Van Vliet-Lachotzki E, Steegers EA. Validation of an internet questionnaire for risk assessment in preconception care. *Public Health Genomics* 2010;13:89-94.
- Lumley J, Donohue L. Aiming to increase birth weight: a randomised trial of pre-pregnancy information, advice and counselling in inner-urban Melbourne. *BMC Public Health* 2006;6:299.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001056.
- Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88:700-5.
- McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b1081.
- McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576.
- Merkus JMW, Hilders CGJM. Ouder moeder: obstetrische consequenties. *Bijblijven* 2007;23:21-6.
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714-26.
- Mohangoo AD, Buitendijk SE, Hukkelhoven CW, Ravelli AC, Rijninks-van Driel GC, Tamminga P, et al. Hoge perinatale sterfte in Nederland vergeleken met andere Europese landen: de Peristat-II-studie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2718-27.
- Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *JAMA* 2010;303:527-34.
- Nakhai-Pour HR, Rey E, Berard A. Discontinuation of antihypertensive drug use during the first trimester of pregnancy and the risk of preeclampsia and eclampsia among women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:180-8.
- NICE. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period (2008). www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063Guidance.pdf. Geraadpleegd 7-1-2010.
- Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005;106:250-9.
- NVAB. Achtergronddocument bij de richtlijn Zwangerschap, post-partumperiode en werk (2007). <http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm>. Geraadpleegd 30-3-2010.
- Parry GJ, Ogston SA. EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results--child development at age 18 months. *Int J Epidemiol* 1992;21 Suppl 1:S72-S78.
- Projectgroep Chlamydia Screening. Factsheet Chlamydia Screening. www.soaaids-professionals.nl/documenten/Factsheet%20ISSTDR2009DEF.pdf.
- Pulles-Heintzberger CFM, Schrandt-Stumpel CTRM. *Klinische genetica* (44): aangeboren hartafwijkingen. *Patient Care* 2005;32:19-24.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001;94:435-44.
- Rietveld L, Lagro-Janssen T, Vierhout M, Lo Fo Wong S. Prevalence of intimate partner violence at an out-patient clinic obstetrics-gynecology in the Netherlands. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2010;31:3-9.
- RIVM. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. 4e druk. Bilthoven: RIVM, 2007.
- RIVM. Symposium Zoönosen; toxoplasmose. *Infectieziekten Bulletin* 2009;20.
- Robert E. Teratogen update: electromagnetic fields. *Teratology* 1996;54:305-13.
- Savitz DA, Chan RL, Herring AH, Howards PP, Hartmann KE. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 2008;19:55-62.
- Sayal K, Heron J, Golding J, Alati R, Smith GD, Gray R, et al. Binge pattern of alcohol consumption during pregnancy and childhood mental health outcomes: longitudinal population-based study. *Pediatrics* 2009;123:e289-e296.
- Schaapveld K, Hirasings RA. Preventiegeds. Een praktisch overzicht van preventieprogramma's voor huisartsen, verloskundigen en medewerkers van de jeugdgezondheidszorg. 2e druk. Assen: Van Gorcum, 1997.
- Schempf AH. Illicit drug use and neonatal outcomes: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:749-57.
- Schrandt-Stumpel C, Offermans J. Preconceptioneel advies door de huisarts: ervaringen opgedaan met de Preconceptie Polikliniek Maastricht. *Patient Care* 1996;23:52-5.
- Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004;15:229-39.
- Steegers E. Recht op een goede start. *Med Contact* 2008;63:100-2.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636-50.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- Tjon a Loi LMA, Doushy A, Van den Kerkhof JHTC. Rubella-immuunstatus van allochtone zwangeren in Zaandam. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12:142-6.
- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203.
- Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, Gatzoulis MA. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ* 2006;332:401-6.
- Van Bergen J, Gotz HM, Richardus JH, Hoebe CJ, Broer J, Coenen AJ. Prevalence of urogenital Chlamydia trachomatis increases significantly with level of urbanisation and suggests targeted screening approaches: results from the first national population based study in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2005;81:17-23.
- Van Beynum I, Kapusta L, Bakker MK, Den Heijer M, Blom HJ, De Walle HE. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J* 2010;31:464-71.
- Van Buren H, De Gier J, Eimermann V. Commentaren Medicatiebewaking 2010/2011. 24e druk. Houten: Health Base, 2010.
- Van der Pal S, Van Kesteren N, Van Dommelen P, Detmar S. Deelnamebereidheid dragerschapscreening op hemoglobinopathieën onder hoogrisicogroepen. Leiden: TNO, 2009.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaf JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324-8.
- Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N. Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2009;20:60-6.
- Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N. Characteristics of pregnant illicit drug users and associations between cannabis use and perinatal outcome in a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 2010;109:243-7.
- Van Gessel PH, Gaytant MA, Vossen AC, Galama JM, Ursem NT, Steegers EA, et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:46-9.
- Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, et al. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr* 2010;169:741-8.
- Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1164-70.
- Vrijkotte TG, Van der Wal MF, Van Eijdsen M, Bonsel GJ. First-trimester working conditions and birthweight: a prospective cohort study. *Am J Public Health* 2009;99:1409-16.
- Vroegop JS, Aalbers R, Van Loon AJ. Behandeling van astma tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B361.
- Waelput AJM, Achterberg PW, RIVM. Kinderwens van consanguïne ouders: risico's en erfelijkheidsvoorlichting (2007). www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270032003.html. Geraadpleegd 29-3-2010.
- Wallace M, Hurwitz B. Preconception care: who needs it, who wants it, and how should it be provided? *Br J Gen Pract* 1998;48:963-6.
- Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279-8.
- Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of recurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269:1257-61.
- Whitworth M, Dowsell T. Routine pre-pregnancy health promotion for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007536.
- Wiersma T, Flikweert S, Zeeman K, Schagen van Leeuwen JH. Gebruik van alcohol bij conceptie, zwangerschap en lactatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1830-2.
- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001;154:322-7.