Hoe sterk is het wetenschappelijk bewijs achter de preventieve preconceptionele en zwangerschapsaanbevelingen?

Studenten:

Janssens Inès, Ugent

Luyten Paulien, UGent

Van Laethem Lotte, UGent

Promotor: Heytens Stefan, UGent

Co-promotor: Piessens Veerle, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2025 – 2026]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudstafel

1 Afkortingenlijst 1
2 Abstract 4
3 Inleiding 6
4 Methodologie 9
5 Resultaten 12
5.1 Richtlijnen 12
5.1.1 Geïncludeerde aanbevelingen 13
5.1.2 Geëxcludeerde aanbevelingen 14
5.1.3 Samenvatting resultaten geïncludeerde aanbevelingen 15
5.2 Hiv 22
5.2.1 Interventie 22
5.2.2 Gezondheidsdoel 22
5.2.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 22
5.2.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 23
5.2.5 Samenvatting onderbouwing 24
5.2.6 Basis risico 25
5.2.7 NNS 25
5.2.8 Besluit 27
5.2.9 Bespreking 27
5.3 Hepatitis B 28
5.3.1 Interventie 28
5.3.2 Gezondheidsdoel 28
5.3.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 28
5.3.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 29
5.3.5 Samenvatting onderbouwing 31
5.3.6 Basis risico 31
5.3.7 NNS 31
5.3.8 Besluit 33
5.3.9 Bespreking 34
5.4 Syfilis 34
5.4.1 Interventie 34
5.4.2 Gezondheidsdoel 34
5.4.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 35
5.4.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 36
5.4.5 Samenvatting onderbouwing 37

5.4.6 Basis risico 38
5.4.7 NNS 38
5.4.8 Besluit 40
5.4.9 Bespreking 40
5.5 Toxoplasmose 40
5.5.1 Interventie 40
5.5.2 Gezondheidsdoel 41
5.5.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 41
5.5.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 42
5.5.5 Samenvatting onderbouwing 43
5.5.6 Basis risico 44
5.5.7 NNS 45
5.5.8 Besluit 45
5.5.9 Bespreking 45
5.6 Varicella 46
5.6.1 Interventie 46
5.6.2 Gezondheidsdoel 46
5.6.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen. 46
5.6.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 47
5.6.5 Samenvatting onderbouwing 48
5.6.6 Basis risico 48
5.6.7 NNS 49
5.6.8 Besluit 49
5.6.9 Bespreking 49
5.7 Asymptomatische bacteriurie 50
5.7.1 Interventie 50
5.7.2 Gezondheidsdoel 50
5.7.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen. 50
5.7.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 51
5.7.5 Samenvatting onderbouwing 52
5.7.6 Basis risico 53
5.7.7 NNS 53
5.7.8 Besluit 55
5.7.9 Bespreking 56
5.8 GBS 56
5.8.1 Interventie 56

5.8.2 Gezondheidsdoel 56
5.8.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 57
5.8.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 58
5.8.5 Samenvatting onderbouwing 59
5.8.6 Basis risico 60
5.8.7 NNS 60
5.8.8 Besluit 62
5.8.9 Bespreking 62
5.9 Zwangerschapsdiabetes 63
5.9.1 Interventie 63
5.9.2 Gezondheidsdoel 63
5.9.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 63
5.9.4 Samenvatting onderbouwing 65
5.9.5 Basis risico 66
5.9.6 NNS en NNT 66
5.9.7 Besluit 68
5.9.8 Bespreking 68
5.10 BMI en gewicht 69
5.10.1 Interventie 69
5.10.2 Gezondheidsdoel 70
5.10.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 70
5.10.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 71
5.10.5 Samenvatting onderbouwing 73
5.10.6 Basis risico 73
5.10.7 NNS 73
5.10.8 Besluit 74
5.10.9 Bespreking 74
5.11 Bloeddruk en proteïnurie 74
5.11.1 Interventie 74
5.11.2 Gezondheidsdoel 74
5.11.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 75
5.11.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 76
5.11.5 Samenvatting onderbouwing 78
5.11.6 Basis risico 79
5.11.7 NNS 80
5.11.8 Besluit 80

5.11.9 Bespreking 81
5.12 Anemie 81
5.12.1 Interventie 81
5.12.2 Gezondheidsdoel 82
5.12.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 82
5.12.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 83
5.12.5 Samenvatting onderbouwing 84
5.12.6 Basis risico 84
5.12.7 NNS 85
5.12.8 Besluit 85
5.12.9 Bespreking 85
5.13 Rhesusfactor 85
5.13.1 Interventie 85
5.13.2 Gezondheidsdoel 86
5.13.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 86
5.13.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 87
5.13.5 Samenvatting onderbouwing 88
5.13.6 Basis risico 88
5.13.7 NNS 89
5.13.8 Besluit 90
5.13.9 Bespreking 90
5.14 Griepvaccinatie 91
5.14.1 Interventie 91
5.14.2 Gezondheidsdoel 91
5.14.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 91
5.14.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 92
5.14.5 Samenvatting onderbouwing 92
5.14.6 Basis risico 92
5.14.7 NNV 93
5.14.8 Besluit 93
5.14.9 Bespreking 93
5.15 Kinkhoestvaccinatie 94
5.15.1 Interventie 94
5.15.2 Gezondheidsdoel 94
5.15.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 94
5.15.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 95

5.15.5 Samenvatting onderbouwing 96
5.15.6 Basis risico 96
5.15.7 NNT 96
5.15.8 Besluit 96
5.15.9 Bespreking 97
5.16 Foliumzuur 97
5.16.1 Interventie 97
5.16.2 Gezondheidsdoel 97
5.16.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen 97
5.16.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen 98
5.16.5 Samenvatting onderbouwing 99
5.16.6 Basis risico 99
5.16.7 NNT 99
5.16.8 Besluit 100
5.16.9 Bespreking 100
6 Discussie 101
7 Referentielijst 104
8 Bijlagen 113
8.1 Bijlage 1: Tabel geëxcludeerde aanbevelingen 113

1 Afkortingenlijst

ABU	Asymptomatische bacteriurie
ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
APCG	Australian Pregnancy Care Guidelines
ARR	Absolute risicoreductie
AZT	Zidovudine
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
Beta-HCG	Beta-Humaan choriongonadotrofine
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CLDH	Cebam Digital Library for Health
CMV	Cytomegalovirus
DM	Domus Medica
EBM	Evidence-based medicine
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EIA	Enzyme Immunoassays
EtD	Evidence-to-decision
FTA-ABS	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption
GBS	Groep B-streptokokken
GCT	Glucose Challenge Test
GDG	Guideline Development Group
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
Hb	Hemoglobine
HBeAg	Hepatitis B envelope antigen
HBsAg	Hepatitis B surface antigen

HELPP	Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets
Hiv	Human immunodeficiency virus
HVG	Huisartsenvereniging Gent
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IAP	Intrapartum antibiotica profylaxe
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
ILI	Influenza-like illness
KCE	Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
LGA	Large for gestational age
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
MTCT	Mother-to-child transmission
NBA	National Blood Authority
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal intensive care unit
NIPT	Niet-invasieve prenatale test
NNS	Number needed to screen
NNT	Number needed to treat
NNV	Number needed to vaccinate
OGTT	Orale Glucosetolerantietest
OR	Odds Ratio
P	*Probability value*

PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein-A
PCR	Polymerase chain reaction
PEP	Postexpositie-immunoprofylaxe
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCT	Randomised controlled trial
RhD	Rhesus D
RPR	Rapid Plasma Reagin
RR	Relatief risico
SGA	Small for gestational age
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SPE	Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie
TPHA	Treponema pallidum haemagglutination assay
TSH	Thyroid-stimulating hormone
VBOV	Vlaamse Beroepsorganisatie van Vroedvrouwen
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VDV	Vlaamse Diabetes vereniging
VK	Verenigd Koninkrijk
VS	Verenigde Staten
VVOG	Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
VZIG	Varicella zoster immunoglobulines
VZV	Varicella zoster virus

2 Abstract

Inleiding

De aanbevelingen voor het opvolgen van een laagrisicozwangerschap focussen grotendeels op preventie. Het toepassen van preventieve maatregelen bij een laagrisicozwangerschap houdt in dat er bij een algemeen gezonde populatie medische screening en interventies worden toegepast, waarbij voordelen, risico's en kosten goed moeten worden afgewogen tegen elkaar en het belangrijk is dat deze interventies goed zijn onderbouwd. Met deze thesis willen we het wetenschappelijk bewijs in kaart brengen voor de effectiviteit (het beoogde voordeel) van de preventieve interventies waarop deze aanbevelingen gebaseerd zijn.

Methode

We zochten naar de Belgische Nederlandstalige richtlijnen die gebruikt worden voor de opvolging van laagrisicozwangerschappen door huisartsen, vroedvrouwen of gynaecologen. We extraheerden alle preventieve aanbevelingen die voldeden aan in- en exclusiecriteria uit de respectievelijke richtlijnen en groepeerden ze per onderwerp. Voor elk onderwerp brachten we in kaart wat - volgens de richtlijnen - het beoogde gezondheidsdoel is, op welk soort onderzoek de aanbevelingen gebaseerd zijn en hoe groot het effect is (bij voorkeur uitgedrukt in number needed to screen, vaccinate of treat (NNS, NNV, NNT)).

Resultaten

We includeerden twee Belgische Nederlandstalige richtlijnen, van Domus Medica (DM) (2015) en van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) (2015). Deze baseerden zich voornamelijk op de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Antenatal Care - richtlijn uit 2008 en op de Australian Pregnancy Care Guidelines (APCG) uit 2014, aangevuld met bijkomend eigen literatuuronderzoek. We includeerden 16 preventieve interventies die werden aanbevolen door DM en/of KCE.
Voor zes onderwerpen vermelden deze richtlijnen geen empirisch bewijs aangaande het effect van de screening en/of interventie (toxoplasmose, varicella, body mass index (BMI), proteïnurie, anemie, kinkhoest). Voor zes onderwerpen werd er enkel indirect bewijs of bewijs voor de interventie gevonden; voor één onderwerp op basis van observationeel onderzoek (syfilis), voor vijf onderwerpen op basis van gerandomiseerd onderzoek (human immunodeficiency virus (hiv), hepatitis B, asymptomatische bacteriurie (ABU), zwangerschapsdiabetes, foliumzuur). Voor drie onderwerpen werd er enkel bewijs voor intermediaire uitkomsten gevonden (Rhesusfactor, hypertensie en griep). Slechts voor één onderwerp (Groep B-Streptokokken (GBS)) was er direct bewijs voor screening met de daaraan gekoppelde interventie, echter enkel op basis van observationeel onderzoek. Het was voor acht van de 16 onderwerpen mogelijk om een absoluut effect te berekenen.

Discussie

Voor geen enkele aanbeveling in de Belgische richtlijnen waarbij screening wordt gekoppeld aan een hierop volgende interventie is er direct gerandomiseerd bewijs beschikbaar. Slechts één preventieve interventie zonder voorafgaande screening werd wel onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek. Een deel van de andere aanbevelingen baseren zich voor hun interventie op gerandomiseerd

onderzoek. Dit was echter vaak van lage kwaliteit. Daarnaast ontbreekt voor een groot deel van de aanbevelingen ook wetenschappelijk bewijs.

Nochtans betreft het hier medische interventies bij grote groepen gezonde vrouwen. Vooraleer een preventieve interventie wordt toegepast op een grote en (potentieel) kwetsbare bevolkingsgroep zou in de toekomst meer aandacht moeten worden besteed aan kwaliteitsvol onderzoek dat de voordelen van deze preventieve interventie nagaat, waarbij men bij de implementatie ook rekening houdt met de psychosociale impact ervan op de doelgroep.

3 Inleiding

Zwangerschap en zwangerschapsbegeleiding zijn frequente redenen voor het consulteren van de huisarts in België. De hoeveelheid adviezen en informatie omtrent zwangerschap is groot en niet eenduidig. Daarenboven zijn de bronnen heel uiteenlopend (media, omgeving van patiënten, richtlijnen, hulpverleners…). Vaak komen patiënten bij de huisarts terecht om hier meer duidelijkheid in te scheppen en om hen op te volgen tijdens de zwangerschap. Zwangerschapsbegeleiding in België is doorgaans een multidisciplinair gegeven waarin zowel de huisarts, vroedvrouw als gynaecoloog een rol spelen.

In België zijn er voor de huisarts zowel van het KCE als van DM aanbevelingen beschikbaar over opvolging tijdens de zwangerschap. Sommige aanbevelingen hebben betrekking op het opvolgen van de groei en evolutie van de zwangerschap of op de aanpak van zwangerschapsgerelateerde klachten. Een groot deel van de klinische richtlijnen rond zwangerschapsbegeleiding focust echter op preventie, met als doel gezondheidsproblemen bij moeder en kind te voorkomen.

Dit kan betrekking hebben op leefstijladviezen (zoals het vermijden van roken en alcohol), het gebruik van preventieve medicatie (bijvoorbeeld foliumzuur), vaccinaties of screening op aandoeningen met de daaraan gekoppelde interventies.

Het doel van preventie is het verbeteren van gezondheidsuitkomsten die voor de patiënt relevant zijn. Daarbij moet rekening worden gehouden met de belangrijkste factoren die de balans tussen voor- en nadelen beïnvloeden, met de grootte van deze effecten en met de kwaliteit van het beschikbare bewijs voor de preventieve interventie.

De meest recente Belgische richtlijnen in verband met zwangerschapsbegeleiding, uitgebracht door het KCE en DM werden beiden opgesteld in 2015 en zijn ondertussen dus al 10 jaar oud. In de KCE richtlijnen wordt beschreven dat het belangrijk is dat de klinische richtlijnen worden aangepast indien dit nodig is, zodat de aanbevelingen rekening houden met belangrijke nieuwe informatie. KCE geeft zelf aan dat idealiter telkens vijf jaar na de publicatie de richtlijn moet worden herzien om te bepalen of de richtlijn deels of volledig moet worden aangepast. (1)

Daarnaast komen Belgische richtlijnen niet altijd overeen met de buitenlandse richtlijnen waarop ze gebaseerd zijn. Zo wordt bijvoorbeeld screening voor zwangerschapsdiabetes tussen 24 en 28 weken zwangerschap enkel aanbevolen bij vrouwen die een verhoogd risico hebben hierop door de NICE richtlijn, in tegenstelling tot de Australische en Belgische richtlijnen, die adviseren deze screening uit te voeren bij alle zwangere vrouwen.

De professionele en ethische verantwoordelijkheid om medische preventie pas in te voeren als er een voldoende, kwaliteitsvol wetenschappelijk bewijs is dat de preventie tot een klinisch relevant voordeel zal leiden is groot, gezien de preventie bij laag risico zwangerschappen per definitie aangeboden wordt aan gezonde zwangere vrouwen. (2) Elke interventie is ook gekoppeld aan een bepaalde last voor de zwangere vrouw op zowel logistiek als psychosociaal vlak. Voorbeelden hiervan zijn meer beperkte voedingsmogelijkheden door voedingsadviezen of controleconsultaties na een afwijkende screeningstest, welke beiden naast organisatorische problemen ook een belangrijke mentale impact kunnen hebben op de zwangere vrouw. Daarnaast kunnen bepaalde interventies ook leiden tot een risico op complicaties voor de zwangere vrouw en het ongeboren kind, zoals bijvoorbeeld een

diagnostische vruchtwaterpunctie na een positieve screening op een actieve toxoplamsose-infectie. Vals positieve resultaten bij screening kunnen leiden tot onnodige (al dan niet invasieve) verdere diagnostiek en eventuele behandelingen met ook een belangrijke impact op de mentale gezondheid van de zwangere vrouw.

Verder voelen moeders zich vaak verantwoordelijk en schuldig indien er tijdens of na de zwangerschap afwijkingen worden vastgesteld bij hun kind. (3) Hoewel weinig tot niet onderzocht, bestaat het risico dat extra screeningstests en preventieve maatregelen tijdens de zwangerschap de druk op het verantwoordelijkheidsgevoel van moeders verhogen en mogelijk bijdragen tot een toegenomen schuldgevoel in geval van gezondheidsproblemen bij het jonge kind.

Ten slotte brengen veel van deze preventieve interventies in meer of mindere mate een bepaalde kost met zich mee voor zowel de patiënt als de maatschappij. Het gaat ook over een grote bevolkingsgroep die jaarlijks omwille van hun zwangerschap preventieve interventies ondergaan: In 2025 werden tot op heden 108 696 geboorten geregistreerd in België. (4)

Rekening houdend met al deze aspecten is het van groot belang om aanbevelingen binnen de zwangerschap te baseren op het best mogelijke bewijs en enkel interventies aan te bevelen die een bewezen voordeel hebben en waarbij de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Evidence-based medicine (EBM) is het gewetensvol, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijs in het maken van beslissingen met betrekking tot de zorg van individuele patiënten. (5) Het is het proces van systematisch vinden, beoordelen en gebruiken van resultaten die zijn verworven via goed ontworpen en uitgevoerde klinische studies met als doel klinische beslissingen te verbeteren en toe te passen. (6) Men wendt de geselecteerde informatie aan bij een individuele patiënt om zo te beslissen of een interventie voordelig kan zijn, of net niet dient toegepast te worden omdat er geen bewijs voor de interventie bestaat of de interventie zelfs schade zou kunnen aanrichten aan deze patiënt. (7)

Er zijn verschillende niveaus van bewijskracht afhankelijk van het type studie dat werd verricht, waarbij de sterkste bewijskracht geleverd wordt door randomised controlled trials (RCT's) (zie figuur 1). (8) Gezien de eerder aangehaalde punten, wordt er voor de aanbeveling van preventieve interventies bij laagrisicozwangerschappen idealiter gestreefd naar een onderbouwing op basis van meerdere RCT's, waarbij er bewijs geleverd wordt voor klinisch relevante uitkomsten.



Figuur 1. Verschillende niveaus van bewijskracht. (8)

De Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Evidence-to-decision (EtD) frameworks worden vaak gebruikt door auteurs van richtlijnen om klinische aanbevelingen te ondersteunen. Deze EtD frameworks hanteren volgende criteria om tot een beslissing rond een aanbeveling te komen: (9)

- De afweging van de voordelen (rekening houdend met de sterkte van het bewijs van de interventie en de grootte van het effect) ten opzichte van de nadelen en risico's
- De zekerheid van het bewijs
- De waarde/mate van belang van de uitkomst
- De kosteneffectiviteit en benodigde inzet van middelen
- De rechtvaardigheid van de interventie (equity)
- De aanvaardbaarheid van de interventie
- De haalbaarheid of uitvoerbaarheid van de interventie

De samenkomst van al deze criteria voorziet handvatten voor auteurs om bewijs op een gestructureerde en transparante manier te hanteren bij het komen tot een aanbeveling.

In deze thesis focussen we onze analyse op het in kaart brengen van het wetenschappelijke bewijs van de voordelen die worden beoogd in de aanbevolen preventieve interventies van de Belgische richtlijnen tijdens een laagrisicozwangerschap en hoe groot het effect is van deze interventies. Hierbij willen we vooral nagaan voor welke aanbevelingen er een goede bewijskracht is (namelijk meerdere RCT's die bewijs leveren voor klinisch relevante uitkomsten).

4 Methodologie

1. Onderzoeksvraag

Hoe sterk is de wetenschappelijke onderbouwing van de preventieve zwangerschapsaanbevelingen in de Belgische richtlijnen voor opvolging van een laagrisicozwangerschap?

2. Zoekstrategie

We zochten naar Nederlandstalige Belgische richtlijnen voor de opvolging van laagrisicozwangerschappen door huisartsen, vroedvrouwen of gynaecologen. De zoekstrategie werd uitgevoerd in de databank van de Cebam Digital Library for Health (CLDH), waarbij gericht werd gezocht naar richtlijnen met betrekking tot zwangerschapsopvolging. Enkel richtlijnen die voldeden aan de vooraf vastgelegde inclusie- en exclusiecriteria werden geselecteerd.

Daarnaast informeerden we ons op welke richtlijnen de Belgische gynaecologen en vroedvrouwen zich baseren. Daarvoor namen we contact op met zowel de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG) als de Vlaamse Beroepsorganisatie van Vroedvrouwen (VBOV).

3. In- en exclusiecriteria

Richtlijnen

- Inclusiecriteria
    - Belgisch
    - Nederlandstalig
    - Laagrisicozwangerschappen
    - Gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek
- Exclusiecriteria
    - Lokale praktijkrichtlijnen
    - Focus op implementatie (zonder eigen systematisch literatuuronderzoek)

Preventieve interventies in de richtlijnen

- Inclusiecriteria
    - Preventieve screening of interventies die bij alle laagrisicozwangerschappen worden aangeraden in de Belgische richtlijnen.
- Exclusiecriteria:
    - Aanbevelingen die noch preventieve screening noch preventieve medische interventie beschrijven
    - Interventies die te maken hebben met de groei en evolutie van de baby zonder preventief doel
    - Interventies/screeningsmethodes die afgeraden worden
    - Interventies/screeningsmethodes waarover geen duidelijke aanbeveling wordt geformuleerd
    - Interventies/screeningsmethodes die niet universeel aanbevolen worden voor alle zwangere vrouwen, maar enkel aan bepaalde subgroepen

4. Werkwijze (stappenplan)

We extraheerden alle preventieve aanbevelingen die voldeden aan in- en exclusiecriteria uit de respectievelijke richtlijnen en groepeerden ze per onderwerp.

Om de wetenschappelijke onderbouwing van elke aanbeveling gestructureerd weer te geven werd volgend stappenplan gebruikt:

1. Omschrijving van de interventie en beoogd gezondheidsdoel (of voordeel)
2. Welke onderbouwing beschrijven de Belgische richtlijnen?
3. Wanneer de Belgische richtlijnen zich baseren op een buitenlandse bronrichtlijn: wat is de onderbouwing van deze bronrichtlijnen? Indien onvoldoende duidelijk in de bronrichtlijnen zelf, werden ook primaire bronnen waarnaar deze richtlijnen verwijzen opgezocht.
4. Bij preventie interventies die geen screening omvatten:
    a. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van deze preventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?
        - Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
        - Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte
    b. Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van deze preventie op klinische relevante uitkomsten bekijkt?
        - Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
        - Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte
5. Bij screeningsinterventies:
    a. Direct bewijs
        i. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van screening X + bijhorende behandeling Y op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?
            - Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
            - Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte
        ii. Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van screening X + bijhorende interventie Y op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?
            - Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
            - Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte
    b. Tweetraps bewijs
        i. Performantie screeningstest
        ii. Bewijs behandeling van cases gedetecteerd door screening
            - Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van deze behandeling van positieve cases op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?
                - Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
                - Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte
            - Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van deze behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

- Indien ja, welke uitkomsten + effectgrootte
- Indien nee, is er een effect op intermediaire uitkomsten? Zo ja, welke + effectgrootte

6. Indien mogelijk werd bij aanbevelingen met screening en interventie de NNS berekend, en bij aanbevelingen met uitsluitend een interventie (zonder screening) de NNT/NNV. Wanneer er onvoldoende cijfermateriaal beschikbaar was, werd aanvullend gezocht naar extern cijfermateriaal over epidemiologische gegevens en/of over de performantie van de screeningstest om alsnog een NNS te kunnen berekenen.

   Voor de weergave van onze berekeningen in kader van NNS/NNT gebruikten we schema's met de volgende kleurenlegende:
   X = epidemiologische cijfers uit een externe Belgische bron
   X = epidemiologische cijfers uit een externe internationale bron
   X = cijfermateriaal uit de Belgische richtlijnen of hun bronrichtlijnen

Per preventieve interventie (en per gezondheidsdoel) vatten we samen op welk onderzoek de aanbeveling gebaseerd is en hoe groot het effect is (uitgedrukt in NNT en/of NNS).

De geïncludeerde aanbevelingen werden initieel verdeeld onder drie onderzoekers, waarbij elke onderzoeker verantwoordelijk was voor de uitwerking van een specifiek onderdeel. Er werd gewerkt met een gestructureerd doorschuifsysteem. De eerste versie van elk onderdeel werd nagekeken door een tweede onderzoeker. Na verwerking van de feedback werd de herziene versie beoordeeld door een derde onderzoeker die het betreffende onderdeel nog niet eerder had geëvalueerd. Op deze manier werd elke aanbeveling onafhankelijk door alle groepsleden beoordeeld.

In een laatste fase werd een horizontale controle uitgevoerd over het volledige document. Hierbij focuste elke onderzoeker op een specifiek inhoudelijk aspect over de verschillende hoofdstukken heen.

5 Resultaten

5.1 Richtlijnen

- **Geïncludeerde richtlijnen:**
  - **Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding, 2015,** Domus Medica. (10)
  - **What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy?, 2015,** KCE. (11)

- **Niet geïncludeerd:**
  - De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) richtlijnen werden niet geïncludeerd gezien dit een Nederlandse vereniging is met richtlijnen gericht op de Nederlandse zorg. Daarnaast is deze richtlijn ook gericht op de begeleiding door verloskundigen en niet de begeleiding voor laagrisicozwangerschappen.
  - In verschillende regio's in Vlaanderen worden lokale afsprakenprotocollen gebruikt tussen met betrekking tot zwangerschapsopvolging. Hierin zijn in wisselende mate gynaecologen, huisartsen en vroedvrouwen betrokken (vb. gedeeld zwangerschapsprotocol Gent). Deze protocollen beogen veelal een praktische vertaling te bieden van geldende aanbevelingen en leveren zelf geen nieuwe wetenschappelijke onderbouwing.

- **Geen richtlijnen beschikbaar:**
  - Zowel de VVOG en VBOV gaven aan op heden geen eigen nationale richtlijnen te hebben omtrent de opvolging van laagrisicozwangerschappen in België voor gynaecologen en vroedvrouwen.
    - Resultaat mail VVOG:
      Mail 16/10/2024: "Vanuit de Werkgroep Verloskunde maakten we een 'zorgpad opvolging laagrisicozwangerschap' maar dit is nog niet officieel goedgekeurd. Eens dit zo is kan het overgemaakt worden."

      Hieruit kan geconcludeerd worden dat de Belgische gynaecologen op het moment van deze thesis geen richtlijn hebben voor het opvolgen van laagrisicozwangerschappen.

    - Resultaat mail VBOV:
      Mail 12/11/2024: "Voor de opvolging van de laagrisico zwangerschap en bevalling volgen we in eerste instantie de bestaande KCE Richtlijnen. Als bepaalde thema's niet afgedekt worden door nationale richtlijnen, dan vallen we vaak terug op de NICE of KNOV richtlijnen. We doen ook regelmatig zelf systematische reviews waarin we rond een bepaalde casus of thema de relevante klinische richtlijnen en wetenschappelijke studies voor onze ledenachterban uitzoeken. Deze reviews worden regelmatig gepubliceerd in het Tijdschrift voor Vroedvrouwen."

5.1.1 Geïncludeerde aanbevelingen

Aanbeveling	DM (2015)	KCE (2015)	Gezondheidsdoel
Screenen naar infecties			
Hiv	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van mother-to-child transmission (MTCT) en neonatale en maternale mortaliteit
Hepatitis B	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van MTCT en neonatale en maternale complicaties
Syfilis	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van MTCT en neonatale sterfte, congenitale syfilis, doodgeboorte en vroeggeboorte
Toxoplasmose	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van MTCT en congenitale toxoplasmose
Varicella	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van MTCT en congenitale varicella
ABU	Aangeraden	Aangeraden)	Vermijden van pyelonefritis en het risico op vroeggeboorte
GBS Screening	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van MTCT en neonatale infectie
Screenen naar cardiovasculaire en metabole problemen			
Glucose challenge test (GCT) en orale glucose-tolerantietest (OGTT)	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van maternale en perinatale complicaties
Gewicht	Aangeraden	Aangeraden	Identificeren van risicozwangerschappen door obesitas en ondergewicht op te sporen

Bloeddruk en proteïnurie	Aangeraden	Aangeraden	Opsporen van hypertensie en pre-eclampsie om zo evolutie naar eclampsie/ Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELPP) en geassocieerde morbiditeit en mortaliteit bij moeder en kind voorkomen
Screenen naar hematologische problemen			
Labo met hemoglobuline (Hb) en indices, ferritine	Aangeraden	Aangeraden	Het gezondheidsdoel wordt niet beschreven voor DM en KCE, maar DM beschrijft dat lage en hoge Hb gehaltes geassocieerd zijn met ongunstige perinatale en foetale uitkomsten
Bloedgroep – Rhesusfactor D (RhD) en bepaling indirect Coombs	Aangeraden	Aangeraden	Verminderen van het risico op hemolytische anemie en eventuele transfusieproblemen identificeren
Vaccinatie			
Griepvaccin	Aangeraden	Griepvaccinatie wordt niet besproken in de KCE richtlijn	Vermijden van complicaties bij zwangere vrouwen ten gevolge van een influenza-infectie
Kinkhoestvaccin	Aangeraden	Kinkhoestvaccinatie wordt niet besproken in de KCE richtlijn	Beschermen van zuigelingen van bij de geboorte tegen een kinkhoestinfectie en diens mogelijke complicaties
Medicatie			
Foliumzuur	Aangeraden	Foliumzuursuppletie wordt niet besproken in de KCE richtlijn	Verminderen van het risico op aandoeningen van de neuraalbuis bij het kind

5.1.2 Geëxcludeerde aanbevelingen

Een overzicht van de geëxcludeerde aanbevelingen wordt weergegeven in bijlage 1.

In totaal werden 33 onderwerpen niet geïncludeerd. Negen onderwerpen werden geëxcludeerd omdat de aanbeveling geen preventieve screening of preventieve medische interventie omvatte, acht onderwerpen omdat de aanbeveling niet universeel voor alle zwangere vrouwen was, zes onderwerpen omdat ze interventies beschrijven omtrent de groei en evolutie van de baby zonder preventief doel, twee onderwerpen omdat ze geen duidelijke aanbeveling gaven en acht onderwerpen omdat de richtlijnen de screening/ interventie niet aanraden.

5.1.3 Samenvatting resultaten geïncludeerde aanbevelingen

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Performantie screening	Bewijs aanbevolen interventie	Effect aanbevolen interventie op klinisch relevante uitkomsten	Absolute risico-reductie (ARR)	NNS bij aanbeveling met screening + interventie NNT/NNV bij aanbeveling met enkel interventie zonder screening
Screenen naar infecties						
Serologische screening naar hiv door bepaling van hiv-antilichamen en toepassen van geschikte ante- of postnatale interventies bij aanwezigheid van een hiv-infectie.	Niet beschikbaar	>99% specifiek >99% sensitief	Meerdere RCT's, Prospectieve cohortstudies, meta-analyses, Cochrane systematische reviews	MTCT zonder screenen en interventie is 25,5% MTCT bij screenen + behandeling met Zidovudine (AZT) is 8% MTCT bij een combinatie van interventies (antiretrovirale therapie, keizersnede en vermijden borstvoeding) is 1% Het risico op neonatale en maternale mortaliteit werd gereduceerd door antiretrovirale therapie met AZT vergeleken met placebo	MTCT: -Met AZT: 0,032% -Met combinaties van interventies: 0,044% Maternale mortaliteit: / Neonatale mortaliteit: /	MTCT: -Met AZT alleen: NNS 3125 -Met combinaties van interventies: NNS 2273
Serologische screening naar hepatits B surface antigen (HbsAg) dragerschap bij niet gekende/negatieve immuunstatus. **Bij bevestigde hepatitis B:**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Meerdere RCT's	92% - 95% reductie van MTCT door combinatie van immunoglobulinen en vaccinatie 72% reductie van MTCT door vaccinatie alleen	Bij hepatitis B envelope antigen (HbeAg) - en prevalentie 0,5%: 0,112%	Bij HBeAg- en prevalentie 0,5%: NNS 893 Bij HBeAg+ en prevalentie 1%: NNS 124

Postpartum profylaxe bij neonaat (vaccinatie +/- immunoglobulinen).				50% reductie van MTCT door immunoglobulinen alleen	Bij HBeAg+ en prevalentie 1%: 0,807%	
Serologische screening naar syfilis, door bepaling van treponema pallidum haemagglutination assay (TPHA) (treponemale test), bij alle zwangere vrouwen. **Bij bevestigde positieve gevallen toedienen van parenterale penicillines.**	Niet beschikbaar	>98% sensitief >99% specifiek	Perinatale sterfte: 1 RCT Andere uitkomsten: Systematische review van observationele studies	Toediening parenterale penicillines geeft reductie in: Perinatale sterfte: 65% - 82% Vroeggeboorte: 64% Congenitale syfilis: 97%	Congenitale syfilis: 0,029% Neonatale sterfte: 0,014%	Congenitale syfilis: NNS 3448 Neonatale sterfte: NNS 7143
Nagaan immuunstatus voor toxoplasmose; Zo niet gekend of negatief door serologische bepaling Immunoglobuline G (IgG) en Immunoglobuline M (IgM) **Niet-immune vrouwen motiveren tot preventieve maatregelen.**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
Nagaan immuunstatus varicella zoster virus (VZV) zo niet gekend of negatief **Niet-immune vrouwen motiveren tot**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Observationele studie en literatuuroverzicht: toediening van VZIG binnen 72 tot 96 uur na blootstelling zou de kans op een VZV-infectie verminderen	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

preventieve maatregelen. **Bij blootstelling aan VZV zo immuunstatus negatief of niet gekend: Doorverwijzen voor eventuele toediening varicella zoster immunoglobulines (VZIG) binnen de 96 uur na blootstelling.**						
Screening naar ABU bij alle zwangere vrouwen door middel van een cultuur op midstream urine. **Behandelen van ABU volgens de resultaten van de cultuur.**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar voor urine-cultuur (gouden standaard)	Cochrane Systematische review van 14 RCT's Kwaliteit van bewijs is gescoord als laag tot zeer laag door de auteurs.	Bij behandeling van ABU met antibiotica, reductie van: Pyelonefritis met 76% (RR 0,24) Vroeggeboorte met 66% (RR 0,34) Laag geboortegewicht met 36% (RR 0,64)	Bij een laag uitgangsrisico op ABU (2%) -Pyelonefritis 0,304% -Vroeggeboorte 0,230% -Laag geboorte-gewicht 0,980% Bij een hoog uitgangsrisico op ABU (15%) -Pyelonefritis: 2,28% -Vroeggeboorte: 1,723% -Laag geboorte-gewicht: 0,734%	Pyelonefritis: NNS 44-329 Vroeggeboorte: NNS 58-435 Laag geboortegewicht: NNS 136-1020
Screening naar GBS middels een vaginale en rectale wisser bij alle	Systematische review van observationele	Sensitiviteit 79-97%	Meerdere RCT's Kwaliteit van bewijs wordt beschreven als laag.	Bij toedienen van IAP bij GBS infectie:	0,42%- 0,85%	NNS 118 tot 237

zwangere vrouwen tussen de 35e en 37e week **Toedienen van intrapartum antibiotica profylaxe (IAP) bij een positieve screening.**	studies (relatief risico (RR) 0,32)			83% reductie in vroege neonatale GBS-infectie (RR 0,17)		
Screenen naar cardiovasculaire en metabole problemen						
Screening naar zwangerschapsdiabetes middels GCT. **Zo positieve GCT, OGTT ter bevestiging.** **Bij positieve screening, gepaste behandeling instellen.**	Niet beschikbaar	Voor de drempelwaarde 140mg/dl GCT: Sensitiviteit -58-77% (lage voorafkans) -87-90% (hoge voorafkans) Specificiteit -87-91% (lage voorafkans) -61-87% (hoge voorafkans)	1 RCT	Effect behandeling op ernstige perinatale complicaties: Vermindering van prevalentie van 4% naar 1% Effect behandeling op aantal inducties: Vermindering t.o.v. standaardzorg	0,190%-0,248%	NNS: 526 (hoge voorafkans) 403 (lage voorafkans) NNT: 34
Bepaling van BMI bij alle zwangere vrouwen. Verder opvolgen van gewicht (al dan niet enkel bij ondergewicht of overgewicht).	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
Screening naar hypertensie bij elk prenataal consult. Screening naar proteïnurie op eerste prenatale consult en nadien op tijdstippen verschillend per richtlijn.	Niet beschikbaar	Bloeddrukmeting: niet beschikbaar Proteïnurie: Visuele dipstick 1+: -sens 55%	RCT's	Antihypertensieve behandeling: -Vermindering van het risico op het ontwikkelen van ernstige hypertensie bij milde hypertensie (RR 0,52)	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

		-spec 84% Geautomatiseer-de dipstick 1+: -sens 82%, -spec 81% Polymerase chain reaction (PCR): -sens 65-80% -spec70-95%		-Geen significant verschil tussen strikte versus minder strikte bloeddrukcontrole op neonatale en maternale uitkomsten. - Geen vermindering in het voorkomen van pre-eclampsie (RR 0,99) -Geen significant effect op ongunstige perinatale uitkomsten Proteïnurie: Geen vermelding van onderbouwing door de richtlijnen		
Screenen naar hematologische problemen						
Screening naar anemie door bepaling Hb, mean corpuscular volume (MCV)/mean corpuscular hemoglobin (MCH)/mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) bij 1e en 2e labo; bij Hb<11g/dl bepaling ferritine. Al dan niet extra bepaling Hb aan begin 3e trimester. **Ijzersuppletie starten bij verlaagd ferritine+Hb<**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

11 g/dl met controle Hb na 4 weken. **Bij Hb<8,5 g/dl oorzaak nakijken.**						
Screening op RhD-negativiteit en irreguliere antistoffen op 0 en 28 weken. **Toedienen van anti-D gammaglobulines op 28 weken bij RhD-negatieve moeders.**	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Systematische review van RCT's met matig tot hoog risico op bias.	Bij antenatale toediening van 100 µg anti-D: Vermindering risico allo-immunisatie tijdens of net na 1e zwangerschap van 1% naar 0,2%	0,08%	Allo-immunisatie tijdens of net na 1e zwangerschap: NNS 1250
Vaccinaties en medicatie						
Griepvaccinatie tijdens het griepseizoen vanaf het tweede trimester van de zwangerschap.	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Observationeel onderzoek	Vermindering aantal neonatale sterftes en abortussen (ongecorrigeerde gegevens; odds ratio (OR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor abortus en neonatale sterfte zijn respectievelijk 0,60 en 0,55)	Niet beschikbaar	Influenza-like illness (ILI) bij zwangere vrouwen: NNV 92 Laboratorisch bevestigde Influenza-infectie in pasgeborenen van gevaccineerde vrouwen: NNV 27
Kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg.	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Beslissings-analysemodel rond de kosteneffectiviteit en impact van het vaccin	Geen cijfermateriaal beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

Inname van 400 µg foliumzuur per dag, vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap.	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Meerdere RCT's, voornamelijk bij vrouwen met een verhoogd risico en met dosissen foliumzuur tussen 0,36-4mg/dag	Reductie van neuraalbuisdefecten: -72% voor beide groepen samen (RR 0.28) -69% bij vrouwen met verhoogd risico op neuraalbuisdefecten (RR 0.31) -93% bij vrouwen zonder verhoogd risico op neuraalbuisdefecten echter breed BI (RR 0.07 met BI 95% 0,00-1,32)	0,118 %	NNT 847 voor dosis tussen 0,36-4mg (vanuit Cochrane review)

5.2 Hiv

5.2.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om te screenen naar hiv door een bepaling van hiv-antilichamen aan het begin van de zwangerschap (na toelichting aan de zwangere vrouw). Bij een positieve screeningstest wordt geadviseerd hier ante- of postnatale interventies aan te koppelen.

5.2.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om het risico op verticale transmissie te verminderen en hiermee het risico op neonatale en maternale mortaliteit te reduceren. Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven.

5.2.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.2.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijnen van 2008 en op een Cochrane systematische review van RCT's uit 2011. Deze laatste is een update van een eerdere Cochrane systematische review uit 2002 waar de NICE richtlijnen zich ook op baseren. (12-14)

Resultaten

DM beveelt universele hiv-screening aan bij zwangere vrouwen. Vroege diagnose van hiv bij de moeder tijdens de zwangerschap is essentieel om MTCT te reduceren en gerichte preventieve interventies te implementeren. Deze preventieve interventies omvatten antiretrovirale therapie, electieve keizersnede en advies om borstvoeding te vermijden na de geboorte. (10)

In vergelijking met placebo reduceert antiretrovirale therapie met AZT de neonatale en maternale mortaliteit (neonatale mortaliteit: OR 0,57; 95% BI 0,38-0,85 en maternale mortaliteit: OR 0,30; 95% BI 0,13-0,68) en vermindert de MTCT van 25,5% naar 8%. De combinatie van interventies (antiretrovirale therapie, keizersnede en het vermijden van borstvoeding) kan het risico nog verder verminderen tot 1%. (15)

De recentere Cochrane systematische review uit 2011 beschrijft dat triple therapie (AZT tijdens de antenatale periode, gevolgd door AZT + lamivudine intrapartum tot één week postpartum en single dose nevirapine gegeven aan de geborene binnen de 72 uur na geboorte en AZT na een week) het meest effectief is in het voorkomen van verticale transmissie, maar rapporteert geen concreet cijfermateriaal (14). Bij laattijdige presentatie van de moeder kan postexpositieprofylaxe bij de neonaat alsnog het transmissierisico reduceren. (14)

5.2.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijnen baseren zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De KCE richtlijnen bevelen universele hiv-screening aan bij zwangere vrouwen. Deze aanbeveling is gebaseerd op de effectiviteit van preventieve interventies, de beschikbaarheid van accurate diagnostische testen en het risico dat een aanzienlijk aantal hiv-positieve vrouwen niet geïdentificeerd

wordt wanneer screening uitsluitend op risicofactoren gebaseerd is. MTCT kan significant worden gereduceerd door antiretrovirale therapie in combinatie met aanvullende preventieve maatregelen. (11)

5.2.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.2.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseren zich voor hun aanbeveling op twee RCT's, een prospectieve cohortstudie en een Cochrane systematische review van RCT's. (13, 17-19)

Resultaten

De NICE-richtlijn raadt universele hiv-screening aan bij zwangere vrouwen vroeg in de zwangerschap omdat geschikte antenatale interventies MTCT kunnen verminderen. (12)

Screening naar hiv gebeurt door middel van serologische bepaling van hiv-antilichamen. Canadese richtlijnen waarnaar de NICE-richtlijnen verwijzen, beschrijven dat de huidige beschikbare hiv-tests meer dan 99% sensitief en specifiek zijn voor de detectie van hiv-antilichamen. Bij op zijn minst 95% van de patiënten zijn hiv-antilichamen detecteerbaar binnen drie maanden van infectie. (20)

Een RCT uit de jaren '90 toonde een reductie in MTCT van 25,5% naar 8% bij behandeling met AZT in vergelijking met geen behandeling. (17) Een prospectieve cohort studie toonde een verdere reductie van de MTCT naar 1% indien antiretrovirale therapie gecombineerd werd met een electieve keizersnede en het vermijden van borstvoeding na de geboorte. (17, 18)

Een andere RCT onderzocht het effect van AZT behandeling en de wijze van bevalling (vaginaal versus keizersnede) op de verticale transmissie bij hiv-positieve zwangere vrouwen. In de groep zwangere vrouwen die geen AZT therapie kregen waren 20% van de baby's hiv-positief bij een vaginale bevalling in vergelijking met 4% bij een keizersnede (OR 0,2, BI 0-0,8). Bij de groep zwangere vrouwen die wel AZT behandeling kregen, waren 5% van de baby's hiv-positief bij vaginale bevalling versus 1% bij keizersnede (OR 0,4 BI: 0-1,4). (19)

De Cochrane systematische review toont aan dat antiretrovirale therapie met AZT een reductie geeft in de neonatale en maternale mortaliteit (neonatale mortaliteit: OR 0,57; 95% BI 0,38-0,85 en maternale mortaliteit: OR 0,30; 95% BI 0,13-0,68) in vergelijking met placebo. Op de andere eindpunten zoals incidentie van doodgeboorte, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, neveneffecten in moeder en kind, werden geen significant verschillen gezien tussen de behandelde en de niet-behandelde groep. (13)

5.2.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich voor hun onderbouwing op verschillende Cochrane systematische reviews van RCT's en observationele studies, onder andere een geüpdatete versie van 2007 van de Cochrane systematische review van RCT's uit 2002 waar de NICE-richtlijnen zich op baseren (DM baseert zich op een nog recentere update uit 2011 van dezelfde systematische review). Daarnaast baseren ze zich ook op prospectieve cohort studies en meta-analyses. (15)

Resultaten

De APCG raden universele hiv-testing aan om maatregelen te kunnen nemen om het risico op verticale transmissie te verminderen en de vrouw behandeling en psychosociale ondersteuning aan te kunnen bieden. (16)

Cochrane reviews die de effectiviteit van interventies ter preventie van verticale transmissie onderzochten, laten zien dat op basis van resultaten van verschillende RCT's korte kuren van specifieke antiretrovirale behandelingen effectief lijken te zijn en op korte termijn geen veiligheidsproblemen veroorzaken. (15)

Op basis van resultaten uit één geïncludeerde RCT blijkt een electieve keizersnede vóór het begin van de arbeid en vóór het breken van de vliezen effectief te zijn bij vrouwen met hiv die geen behandeling of alleen zidovudine gebruiken. (21) Op basis van resultaten uit zes RCT's en één cohort studie lijkt het volledig vermijden van borstvoeding eveneens effectief te zijn in het voorkomen van verticale transmissie. (22)

Prospectieve cohort studies en meta-analyses hebben geen significant verband gevonden tussen antiretrovirale behandelingen en intra-uteriene groeivertraging, congenitale anomalieën of vroegtijdige geboorte. (23)

De aanbevolen interventies lijken volgens de APCG aanvaardbaar voor zwangere vrouwen en zijn geassocieerd met MTCT percentages van 1-2%. (24)

5.2.5 Samenvatting onderbouwing

5.2.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screening naar hiv en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekeek.

5.2.5.2 Twee-trapsbewijs

Performantie screening naar hiv-infectie

De huidige beschikbare hiv-tests zijn meer dan 99% sensitief en specifiek voor de detectie van hiv-antilichamen (zie 5.2.4.1).

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van interventies bij hiv-positieve moeders op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Resultaten uit verschillende RCT's (zie 5.2.3.1 en 5.2.4.1):

- Reductie in neonatale (OR 0,57) en maternale (OR 0,3) mortaliteit bij behandeling met AZT in vergelijking met placebo.
- Reductie in MTCT van moeder naar kind van 25,5% naar 8% bij behandeling met AZT in vergelijking met geen behandeling.
- Geen significante verschillen voor de volgende eindpunten: incidentie van doodgeboorte, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, neveneffecten bij moeder en kind.

2. Is er niet-gerandomiseerd onderzoek dat het effect van interventies bij hiv-positieve op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Een prospectieve cohort studie toont een verdere reductie van de MTCT naar 1% indien antiretrovirale therapie gecombineerd werd met een electieve keizersnede en het vermijden van borstvoeding na de geboorte (zie NICE 5.2.4.1).

5.2.6 Basis risico

Uit een Sciensano-rapport rond de epidemiologie van congenitale infectieziekten bleek dat hiv-prevalentie in Vlaanderen in 2008 bij zwangeren 0,18% bedroeg, wat mogelijk een onderschatting is gezien 20% niet getest was op hiv. (25)

Uit cijfers van Wallonië uit 2016 blijkt dat de status van 2,5% van de zwangere vrouwen onbekend was bij de bevalling, in Brussel was er in datzelfde jaar 10,8% van de hiv-statussen onbekend. Cijfers over de situatie in Vlaanderen in 2016 zijn niet beschikbaar.(25)

In afwezigheid van elke interventie is het risico van een MTCT 15-30% in niet-borstvoedende populaties. Borstvoeding door een besmette moeder verhoogt het risico met 5-20% tot een totaal van 20-45%. (25)

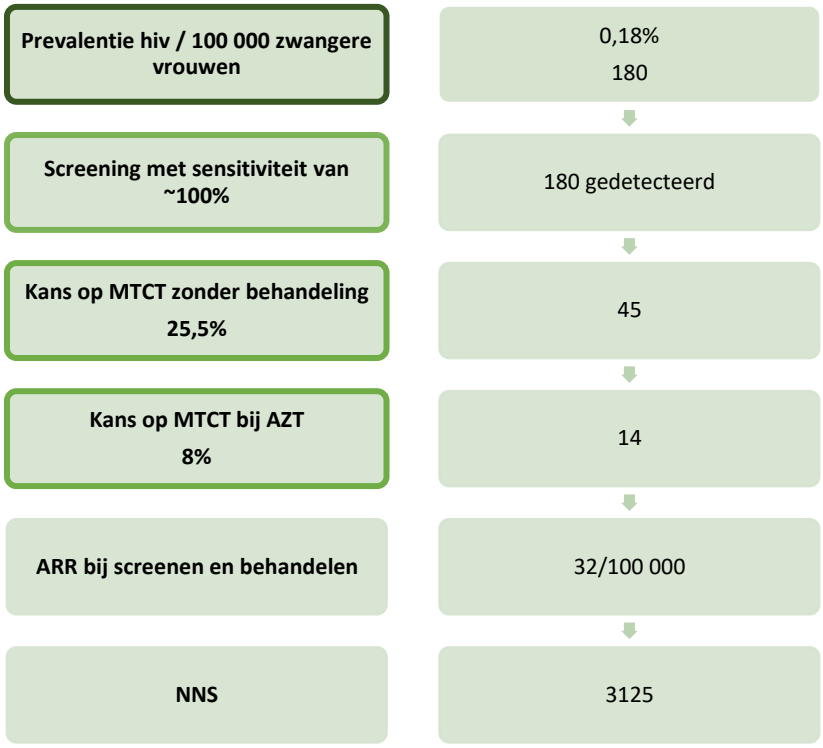
In Belgische bronnen wordt geen cijfermateriaal omtrent maternale en neonatale mortaliteit bij een hiv-infectie bij de moeder zonder interventie beschreven.

5.2.7 NNS

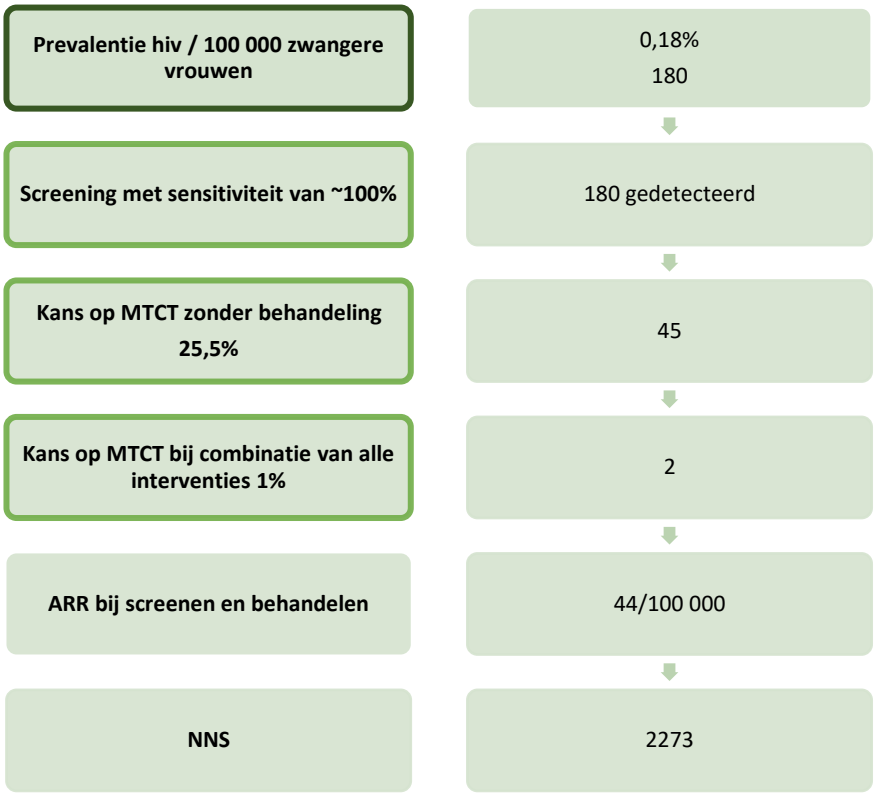
Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screening op hiv tijdens de zwangerschap evalueert. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren. We gaan voor het basisrisico op hiv uit van het risico vermeld door Sciensano bij zwangeren in Vlaanderen in 2008, dit is 0,18% (zie 5.2.6). De hiv-tests die DM vermeldt, zijn meer dan 99% sensitief en specifiek voor de detectie van hiv-antilichamen, voor de berekeningen gaan we uit van een sensitiviteit van 100% (zie 5.2.4.1). Voor het effect van de retrovirale behandeling en andere interventies gaan we uit van de percentages vermeld bij de resultaten van DM en NICE (zie 5.2.3.1 en 5.2.4.1). De hiv-tests die DM vermeldt, zijn meer dan 99% sensitief en specifiek voor de detectie van hiv-antilichamen, voor de berekeningen gaan we uit van een sensitiviteit van 100% (zie 5.2.4.1). Voor het effect van de retrovirale behandeling en andere interventies gaan we uit van de percentages vermeld bij de resultaten van DM en NICE (zie 5.2.3.1 en 5.2.4.1).

MTCT

Wanneer AZT als enige behandeling wordt gebruikt:



Wanneer verschillende interventies worden gecombineerd (antiretrovirale therapie gecombineerd met een electieve keizersnede en het vermijden van borstvoeding na de geboorte):



Neonatale/maternale mortaliteit

In Belgische bronnen wordt geen cijfermateriaal omtrent maternale en neonatale mortaliteit door een hiv-infectie bij de moeder (zonder het toepassen van interventies) beschreven. Ook in de Cochrane systematische reviews die vermeld worden als bronnen voor de richtlijn van DM wordt geen absoluut cijfermateriaal gevonden omtrent neonatale en maternale mortaliteit, waardoor de ARR en NNT alsook NNS niet te berekenen zijn.

5.2.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Performantie screening	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNS
Serologische screening naar hiv door bepaling van hiv-AL en toepassen van geschikte ante- of postnatale interventies bij aanwezigheid van een hiv-infectie	Niet beschikbaar	>99% specifiek >99% sensitief	Meerdere RCT's, prospectieve cohortstudies, meta-analyses, Cochrane systematische reviews	MTCT zonder screenen en interventie is 25,5% MTCT bij screenen + behandeling met AZT is 8% MTCT bij een combinatie van interventies (antiretrovirale therapie, keizersnede en vermijden borstvoeding) is 1% Het risico op neonatale en maternale mortaliteit werd gereduceerd door antiretrovirale therapie met AZT vergeleken met placebo.	MTCT: - Met AZT: 0,032% -Met combinaties van interventies: 0,044% Maternale mortaliteit: / Neonatale mortaliteit: /	MTCT: -Met AZT alleen: 3125 Met combinaties van interventies: 2273

5.2.9 Bespreking

Hiv is een in België zeldzame aandoening met mogelijke ernstige complicaties voor zowel moeder als baby, waaronder maternale en neonatale mortaliteit. De screening door middel van een serologische test is gevoelig en specifiek. Volgens DM is er bij 95% van de patiënten hiv-antilichamen detecteerbaar reeds binnen de drie maand na de aanvang van de infectie, wat dus betekent dat de meeste patiënten ook in dit vroeg stadium zullen gedetecteerd worden door screening maar er wel een 5% gemist wordt

tijdens deze periode. Hier werd omwille van de complexiteit geen rekening mee gehouden bij de berekeningen van de NNS.

De behandeling van hiv tijdens de zwangerschap alsook het implementeren van interventies zoals het vermijden van borstvoeding is effectief gebleken in het vermijden van MTCT op basis van resultaten uit meerdere RCT's. Er is ook bewijs voor vermindering van de neonatale en maternale mortaliteit door het behandelen van de maternale infectie.

De aanbeveling is gebaseerd op gerandomiseerd bewijs van effect van behandeling bij screenings-gedetecteerde cases én een performante screeningstest.

5.3 Hepatitis B

5.3.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om alle zwangere vrouwen te screenen op het hepatitis B-virus via HBsAg in serum wanneer hun immuunstatus onbekend of negatief is. Bij een positief screeningsresultaat adviseert DM om een confirmatietest uit te voeren. Indien deze eveneens positief is, wordt het HBeAg bepaald en worden postpartum interventies uitgevoerd, namelijk vaccinatie van de neonaat al dan niet gecombineerd met toediening van immunoglobulinen.

5.3.2 Gezondheidsdoel

Beide richtlijnen beschrijven dat het doel is om MTCT te vermijden door middel van postnatale interventies. Indirect worden hiermee ook neonatale en maternale complicaties vermeden, maar dit wordt niet expliciet omschreven als gezondheidsdoel.

5.3.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.3.3.1 DM 2015

<u>Wetenschappelijke onderbouwing</u>

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn van 2008, de website van Kind en Gezin in verband met de Belgische context, een Cochrane systematische review die geen studies vond ter inclusie uit 2011 en diens update uit 2014. (12, 26-28)

<u>Resultaten</u>

DM beveelt universele screening op hepatitis B aan bij zwangere vrouwen met een onbekende of negatieve immuunstatus. Ze stellen dat een vroege diagnose tijdens de zwangerschap essentieel is om MTCT van moeder op kind te beperken en gerichte preventieve maatregelen te nemen. Door middel van vaccinatie en het geven van immunoglobulinen bij de geboorte van het kind, zou de transmissie in ongeveer 95% van de gevallen voorkomen kunnen worden. (10)

De Cochrane systematische review waarnaar DM verwijst, had als doel het effect te onderzoeken van hepatitis B-vaccinatie tijdens de zwangerschap ter preventie van infectie bij neonaten. Ze geven dus geen bewijs over de aanbevolen interventies, namelijk postpartale vaccinatie en eventuele toediening van immunoglobulinen aan de neonaat. De inclusiecriteria voor de review waren RCT's maar er werden geen studies gevonden die aan deze criteria voldeden. (27)

De review rapporteert wel bevindingen uit observationeel onderzoek. Hieruit blijkt dat het risico op een chronische hepatitis B-infectie bij het kind 70 tot 90% bedraagt (6 maanden postpartum) in afwezigheid van postexpositie-immunoprofylaxe (PEP), wanneer de moeder zowel HBsAg- als HBeAg-positief is. Ter vergelijking: bij HBeAg-negatieve moeders is dit risico minder dan 10%. Daarnaast wordt gerapporteerd dat 85% van de kinderen van HBeAg-positieve moeders HBsAg-drager wordt en evolueert naar een chronische infectie, tegenover 31% van de kinderen van HBeAg-negatieve moeders (RR 2,8; 95% BI 1,69–4,47). (27)

Neonatale infectie gaat gepaard met aanzienlijke gezondheidsrisico's op korte en lange termijn. Ongeveer 25% van de personen met een chronische hepatitis B-infectie overlijdt vroegtijdig aan complicaties zoals cirrose of hepatocellulair carcinoom. Chronische dragers van HBsAg hebben bovendien een 22 keer verhoogd risico op deze aandoeningen in vergelijking met niet-dragers (95% BI 11,5–43,2). (27)

De update van deze Cochrane review bracht geen nieuw bewijs. (28)

Vanuit de NICE-richtlijn vermeldt DM dat zwangere vrouwen met hepatitis ook een hogere incidentie hebben van complicaties en mortaliteit. Complicaties omvatten zowel obstetrische als perinatale complicaties: preterme arbeid in 43% van de patiënten, abortus in 16,7%, neonatale asfyxie in 15,6%, congenitale anomalieën in 10% en foetale dood in 4,5%. (29)

5.3.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De KCE richtlijn beveelt universele hepatitis B-screening aan bij zwangere vrouwen waarvan de immuunstatus niet gekend is, gezien postnatale interventies effectief zijn in het verminderen van verticale transmissie. De toediening van vaccins en immunoglobulinen aan de neonaat kan ongeveer 95% van de transmissies van moeder naar kind voorkomen. (11)

5.3.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.3.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op 6 RCT's, 1 gedeeltelijk gerandomiseerde studie en een observationele studie. (30-37)

Resultaten

De richtlijn adviseert een serologische screening voor hepatitis B aan te bieden aan alle zwangere vrouwen zodat postnatale interventies aangeboden kunnen worden om zo het risico op verticale transmissie te verminderen. De screening bestaat uit drie stappen: eerst wordt gescreend op HBsAg, bij een positief resultaat volgt een confirmatietest, en vervolgens worden hepatitis B e-markers bepaald om te beoordelen of de baby naast vaccinatie ook immunoglobuline nodig heeft. (12)

De NICE-richtlijn verwijst naar een observationele studie uit Taiwan die ook werd geïncludeerd in de systematische review waarnaar DM naar verwijst. De studie toont aan dat bij vrouwen die positief testen voor HBsAg en HBeAg er 85% verticale transmissie is. Bij vrouwen die positief hebben getest voor HBsAg, maar negatief voor HBeAg is er 31% verticale transmissie (RR 2.8, 95% BI 1;69 to 4.47). (31)

Op basis van zes grotendeels Aziatische RCT's uit de jaren '80 tot '90, en één gedeeltelijk gerandomiseerde studie ook uit de jaren '80, concludeert de NICE-richtlijn dat verticale transmissie van het hepatitis B-virus in ongeveer 95% van de gevallen kan worden voorkomen door toediening van vaccinatie en immunoglobulines aan de baby bij de geboorte. (30, 32-37)

5.3.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn van 2008, observationele studies, een meta-analyse van RCT's en een systematische review van meta-analyses, systematische reviews en RCT's. (12, 38)

Resultaten

De APCG adviseert een screening naar hepatitis B bij alle zwangere vrouwen bij het eerste prenatale bezoek, aangezien er een effectieve postnatale interventie is die het risico op verticale transmissie kan verminderen. (16)

Ze verwijzen naar de NICE-richtlijn, die stelt dat ongeveer 95% van de MTCT van hepatitis B voorkomen kan worden door toediening van vaccinatie en immunoglobuline aan de pasgeborene. (12)

Een meta-analyse van RCT's uit 2010 onderzocht het effect van toediening van hepatitis B-immunoglobulinen tijdens de zwangerschap om MTCT te voorkomen. De auteurs concludeerden dat herhaalde toediening van hepatitis B-immunoglobuline bij vrouwen met een hoge infectiegraad in de late zwangerschap de kans op intra-uteriene transmissie vermindert. Alle geïncludeerde studies werden echter uitgevoerd in China, waardoor de resultaten mogelijk niet generaliseerbaar zijn naar andere contexten, zoals de Australische. (38)

De systematische review van Lin et al. (2009) verwijst naar een meta-analyse van Lee et al. (2006). Deze meta-analyse van RCT's had tot doel het effect te evalueren van hepatitis B-vaccinatie en immunoglobulinen bij pasgeborenen van HBsAg positieve moeders. (39, 40)

Slechts drie studies includeerden moeders die negatief waren voor hepatitis B e-antigeen. In vergelijking met placebo of geen interventie verminderde vaccinatie het optreden van hepatitis B significant (relatief risico 0,28; 95% BI 0,20–0,40; vier studies). Er werd geen significant verschil gevonden tussen het recombinante vaccin en het plasma-afgeleide vaccin, noch tussen hoge en lage dosissen. (40)

Ten opzichte van placebo of geen interventie verminderden zowel hepatitis B-immunoglobuline als de combinatie van vaccin en immunoglobuline het optreden van hepatitis B (immunoglobuline: RR 0,50; 95% BI 0,41–0,60; één studie; combinatie: RR 0,08; 95% BI 0,03–0,17; drie studies). Ook in vergelijking

met vaccinatie alleen leidde de combinatie van vaccin en immunoglobuline tot een verdere reductie van het aantal infecties (RR 0,54; 95% BI 0,41–0,73; tien studies). (40)

De review van Lin et al. stelt dat de hierboven beschreven meta-analyse aantoont dat profylaxe bij pasgeborenen de perinatale transmissie van hepatitis B vermindert, maar dat alle geïncludeerde studies dateren van 1996 of eerder. De review vond echter geen nieuwe studies gevonden die de voor- of nadelen van screening op hepatitis B bij zwangere vrouwen onderzoeken. (39)

5.3.5 Samenvatting onderbouwing

5.3.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screening op hepatitis B op het voorkomen van verticale transmissie hebben onderzocht.

5.3.5.2 Twee-trapsbewijs

Performantie testing

De richtlijnen verwijzen niet naar studies over de sensitiviteit en specificiteit van screening.

Bewijs van interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van de interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Op basis van verschillende RCT's kan geconcludeerd worden dat door toediening van vaccinatie en immunoglobuline de verticale transmissie van hepatitis B in ongeveer 95% van de gevallen voorkomen kan worden (zie 5.3.4.1).

Andere RCT's toonden aan dat verschillende interventies het optreden van hepatitis B-infectie significant verminderen in vergelijking met placebo of geen interventie: vaccinatie leidde tot een reductie van 72% (RR 0,28; 95% BI 0,20–0,40; vier studies) toediening van immunoglobulinen tot een reductie van 50% (RR 0,50; 95% BI 0,41–0,60; één studie), en de combinatie van vaccinatie en immunoglobulinen tot een reductie van 92% (RR 0,08; 95% BI 0,03–0,17; drie studies) (zie 5.3.4.2).

5.3.6 Basis risico

Er werd in de Belgische richtlijnen geen cijfermateriaal omtrent de prevalentie van hepatitis B bij zwangere vrouwen gevonden. De NICE-richtlijn uit 2008 vermeldt dat de prevalentie van HBsAg bij zwangere vrouwen in het Verenigd Koninkrijk (VK) varieert van 0,5%-1%.

5.3.7 NNS

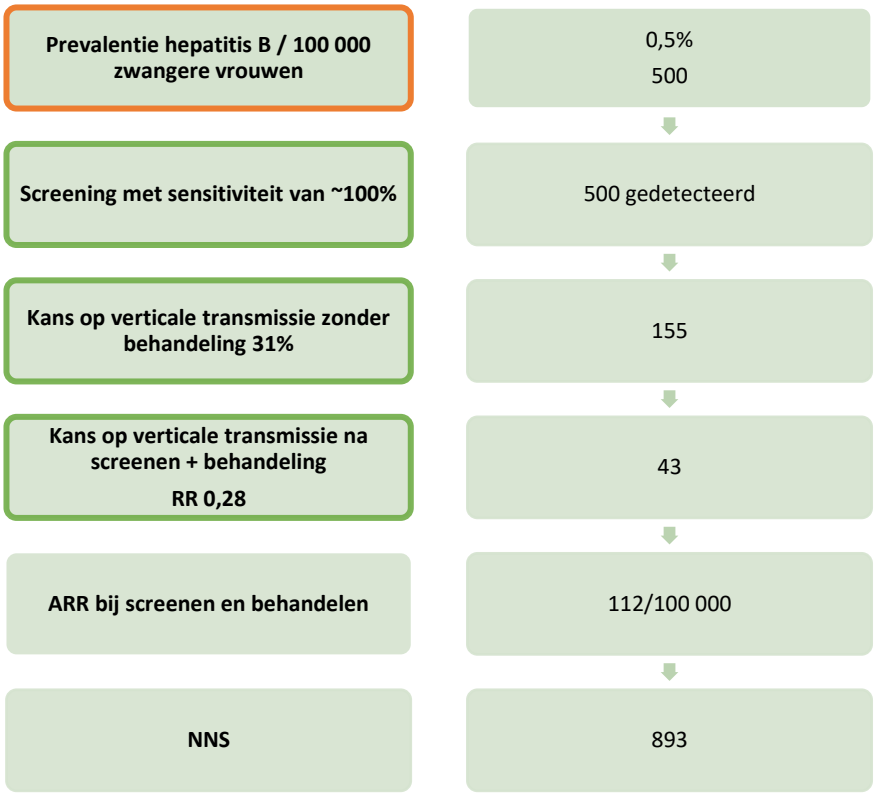
Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screening op hepatitis B tijdens de zwangerschap evalueert. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren.

Er werd noch in de richtlijnen van DM en KCE, noch in de internationale NICE richtlijn en APCG een sensitiviteit en/of specificiteit van de serologische screening naar hepatitis B vermeld. Na navraag bij Belgische laboratoria blijkt Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) op heden de gouden standaard voor bepaling van HBsAg met een sensitiviteit en specificiteit van >99,9% en >99,8% respectievelijk. (41, 42) Omwille van deze hoge sensitiviteit gaan we voor onze berekeningen uit van een sensitiviteit van 100%.

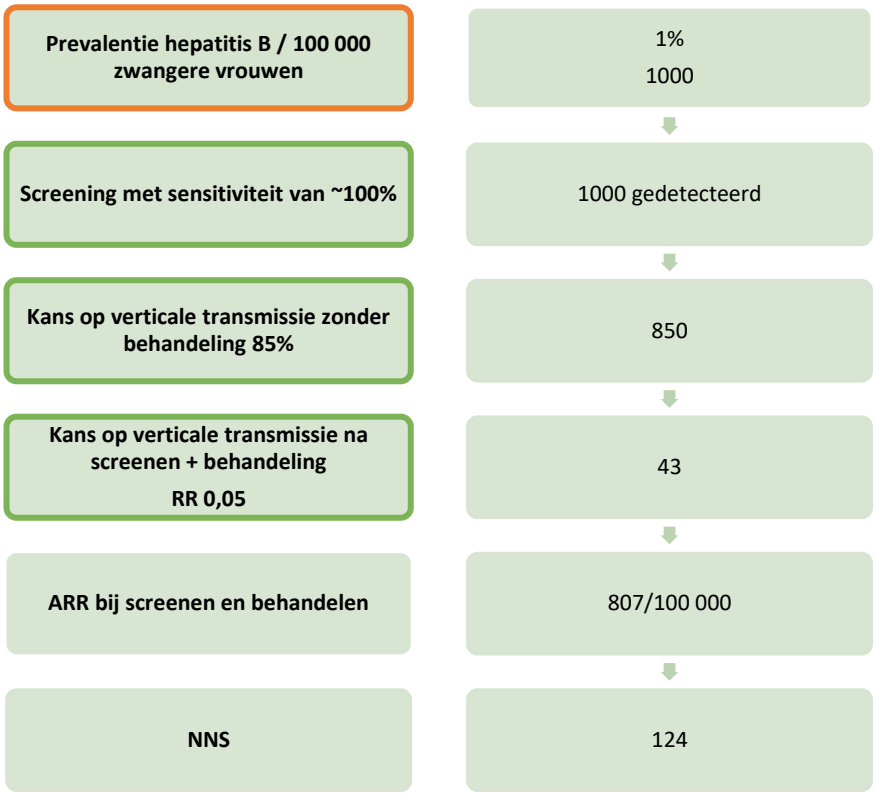
De NICE-richtlijn vermeldt een basisrisico van 0,5-1% op een positieve HBsAg test (zie 5.3.4.1). Voor het risico op MTCT van moeder naar kind gaan we uit van de cijfers van de observationele studie waarop zowel DM als de NICE-richtlijn zich baseren (zie 5.3.3.1 en 5.3.4.1). Die stelt dat het risico op verticale transmissie bij een HBsAg-positieve en HBeAg-negatieve moeder 31% bedraagt en bij een zowel HBsAg- als HBeAg-positieve moeder 85% bedraagt. Voor de effectiviteit van het toedienen van zowel vaccinatie als immunoglobulines gaan we uit van de reductie van 95% aan de neonaat zoals beschreven door NICE in deel 5.3.4.1 (dit komt neer op een RR van 0,05). Voor de effectiviteit van vaccinatie (zonder toediening van immunoglobulines) gaan we uit van de RR van 0,28 zoals beschreven door de ACPG in deel 5.3.4.2.

We stellen voor om de NNS te berekenen voor een laagrisicoscenario en een hoogrisicoscenario. Voor het laagrisicoscenario gaan we uit van een lage prevalentie (0,5%) en HBeAg-negatieve vrouwen (31% risico op transmissie). Gezien bij HBeAg-negatieve vrouwen doorgaans enkel vaccinatie wordt aangeboden, gaan we voor deze groep uit van enkel dit als interventie met een RR van 0,28. Voor het hoogrisicoscenario gaan we uit van een hoge prevalentie (1%) en allemaal HbeAg positief (85% risico op transmissie), waarbij we als interventie het toedienen van zowel vaccinatie als immunoglobulines nemen (met een RR van 0,05).

<u>Laagrisicoscenario (basisrisico 0,5%- transmissie 31% - RR 0,28 vaccinatie)</u>



Hoogrisico scenario (basisrisico 1% - transmissie 85% - RR 0,05 vaccinatie + immunoglobulines)



5.3.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs scree-ning	Performan-tie screening	Bewijs interven-tie	Effect interventie	ARR	NNS
Serologische screening naar HBsAg dragerschap bij niet gekende /negatieve immuunstatus Bij bevestigde hepatitis B: postpartum profylaxe bij neonaat (vaccinatie +/- immunoglobulinen)	Niet beschik-baar	Niet beschik-baar	Meerde-re RCT's	92% - 95% reductie van MTCT door combinatie van immunoglobulinen en vaccinatie 72% reductie van MTCT door vaccinatie alleen 50% reductie van MTCT door immunoglobulinen alleen	Bij HBeAg- en prevalentie 0,5%: 0,112% Bij HBeAg+ en prevalentie 1%: 0,807%	Bij HBeAg- en prevalentie 0,5%: 893 Bij HBeAg+ en prevalentie 1%: 124

5.3.9 Bespreking

Verschillende observationele studies (ook uit laag endemische gebieden zoals Denemarken) pleiten voor een universele screening eerder dan selectieve screening naar hepatitis B tijdens de zwangerschap omdat bleek dat een groot deel van de zwangere vrouwen met hepatitis B dragerschap gemist werden door selectieve screening. (43-45) Het cijfermateriaal rond de prevalentie van hepatitis B is verouderd, wat een impact kan hebben op de berekeningen die we hebben uitgevoerd voor de NNS. De NICE-richtlijn uit 2008 vermeldt een geschatte prevalentie voor hepatitis B bij zwangere vrouwen van 0,5-1% in het Verenigd Koninkrijk, op basis van studies uit de jaren '80 en '90. (46-48) Hierbij wijst men er wel op dat er een sterk verschil is in de prevalentie van hepatitis B tussen verschillende etnische groepen, waarbij de prevalentie een stuk hoger ligt bij vrouwen afkomstig uit Azië (bron). (46)

DM vermeldt dat in de huidige vaccinatieschema's van Kind en Gezin vaccinatie tegen hepatitis B gestart wordt bij baby's vanaf de leeftijd van 2 maanden. (26) Hierdoor zal de prevalentie van immuniteit bij zwangere vrouwen in België naar verwachting verder toenemen, met minder risico op een actieve hepatitis B infectie bij zwangere vrouwen. Dit zal wellicht zorgen voor een stijging van de NNS voor hepatitis B in de toekomst en onderstreept de noodzaak om recente prevalentiecijfers van hepatitis B bij zwangere vrouwen in België te verzamelen en op te volgen. Zo kan geëvalueerd worden of universele screening zinvol blijft.

DM vermeldt dat het nuttig zou zijn om bij zwangere vrouwen die als kind gevaccineerd werden éénmalig HBs-antilichamen te bepalen om de immuunstatus te objectiveren. Op deze manier dient de screening bij een volgende zwangerschap niet herhaald te worden. Deze aanpak vraagt echter een goed nazicht van het dossier van bij elke zwangerschap om de vaccinatiestatus na te gaan en of deze test reeds in het verleden werd uitgevoerd. Dit is in de praktijk niet altijd evident.

Er is gerandomiseerd onderzoek dat de vaccinatie en toediening van immunoglobulines om verticale transmissie te vermijden, onderbouwd. Dragers van chronische hepatitis B lopen een 22 keer hoger risico om te overlijden ten gevolge van een hepatocellulair carcinoom of cirrose dan niet-dragers (95% BI 11.5 to 43.2). Gezien deze ernstige complicaties waarmee een chronische hepatitis B infectie gepaard gaat alsook de perinatale complicaties is het niet ethisch om nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies te herhalen in een huidige context.

5.4 Syfilis

5.4.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om te screenen naar syfilis door bepaling van TPHA (treponemale test) aan het begin van de zwangerschap. Bij een positieve screeningstest voor syfilis wordt geadviseerd om parenterale penicillines toe te dienen.

5.4.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om het risico op verticale transmissie te verminderen en hiermee het risico op neonatale sterfte, congenitale syfilis, doodgeboorte en vroeggeboorte te reduceren. Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven.

5.4.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.4.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijnen van 2008 en op een systematische review van observationele studies. (12, 49)

Resultaten

DM stelt dat MTCT ernstige gevolgen kan hebben voor de moeder en het (ongeboren) kind. Bij zwangere vrouwen met vroege, onbehandelde syfilis raakt 70–100% van de baby's geïnfecteerd, en ongeveer een derde overlijdt vóór de geboorte. De behandeling met penicilline is effectief, al is het niet volledig zeker of de huidige behandelschema's optimaal zijn. (10)

De systematische review van Blencowe et al. onderzocht het effect van opsporing en behandeling van actieve syfilis tijdens de zwangerschap met ten minste 2,4 miljoen eenheden benzathinepenicilline op syfilisgerelateerde doodgeboorten en neonatale sterfte. (49)

Bij afwezigheid van een effectieve behandeling leidt syfilis tijdens de zwangerschap in 25% van de gevallen tot een miskraam in het tweede trimester of een doodgeboorte. Daarnaast resulteert 11% van de zwangerschappen in neonatale sterfte, 13% in een prematuur geboren kind of laag geboortegewicht, en vertoont nog eens 20% van de pasgeborenen klinische tekenen van congenitale syfilis die aan de infectie kunnen worden toegeschreven. (49)

Er werd vastgesteld dat behandeling leidt tot een reductie van 97% (95% BI 93-98%) in klinische congenitale syfilis. Daarnaast was penicilline behandeling geassocieerd met een afname van doodgeboorte met 82% (95% BI 67-90%), vroeggeboorte met 64% (95%BI 53-73%) en neonatale sterfte met 80% (95% BI 68–87%). Deze resultaten zijn gebaseerd op meerdere observationele studies. (49)

Hoewel de effectgroottes groot en consistent waren, was de kwaliteit van het bewijs overwegend laag vanwege beperkte correctie voor confounders in de geïncludeerde studies. Desondanks wordt, gezien de sterke biologische plausibiliteit en de omvang van de effecten, een sterke GRADE-aanbeveling gedaan voor screening en tijdige behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap. Verdere studies zijn nodig om de meest kosteneffectieve strategieën te bepalen voor optimale screening en toegang tot behandeling bij zwangere vrouwen. (49)

Er bestaan twee typen serologische testen voor de detectie van syfilis; de treponemale testen (TPHA en Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS), Enzyme Immunoassays (EIA)-tests) die zowel positief zijn bij een actieve als een oude syfilis infectie en levenslang positief blijven, en de niet treponemale testen (Venereal Diseaes Research Laboratory (VDRL) en Rapid Plasma Reagin (RPR)) die enkel positief zijn bij een actieve infectie. (50, 51)

Omwille van de hoge sensitiviteit > 98% en specificiteit > 99% van de treponemale testen wordt in een populatie met lage prevalentie de voorkeur gegeven aan screening met treponemale testen.

5.4.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De APCG beschrijven dat universele screening bij zwangere vrouwen meer infecties opspoort dan selectieve screening op basis van risicofactoren. Observationeel onderzoek toont aan dat universele screening het aantal symptomatische neonaten vermindert en kosteneffectief is, zelfs in regio's met een lage prevalentie. (16)

De diagnose van syfilis berust op een combinatie van niet-treponemale en treponemale testen, klassiek of in omgekeerde volgorde. Het omgekeerde algoritme is efficiënter maar moeilijker te interpreteren. Daarom stelt het KCE dat er geen voorkeursmethode is voor het screenen naar syfilis.

5.4.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.4.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op 2 observationele studies uit de VS uit de jaren '50, een RCT uit Zuid-Afrika , een Cochrane Systematic review die enkel RCT's wou includeren maar geen studies vond te inclusie en een prospectieve cohortstudie uit de VS. (52-56)

Resultaten

MTCT van syfilis is geassocieerd met doodgeboorte, neonatale sterfte, prematuriteit en congenitale syfilis.

De observationele studie uit de Verenigde Staten (VS) in de jaren 1950 toont aan dat vroege onbehandelde maternale syfilis resulteerde in 25% doodgeboorte (vs. 3% zonder syfilis), 14% neonatale sterfte (vs. 2,2%) en 41% congenitale infectie (vs. 0%). Deze resultaten werden als significant beschouwd maar de graad van significantie werd niet vermeld in de studie. (54) In de tweede observationele studie werd prematuriteit vastgesteld bij 25% van de vrouwen met syfilis (vs. 11,5% zonder syfilis); dit verschil was niet statistisch significant. (53)

In de Zuid-Afrikaanse RCT wordt geconcludeerd dat de risicoreductie voor perinatale sterfte voor één dosis penicilline 41% (95% BI 2–64%) bedraagt, voor twee dosissen 65% (95% BI 42-79%), voor drie dosissen 79% (95% BI 66-88%). (55)

De Cochrane-systematische review waarnaar in de NICE-richtlijnen wordt verwezen (en ook in de APCG), bevat geen studies die voldeden aan de vooraf vastgestelde inclusiecriteria. Desondanks wordt geconcludeerd dat parenterale penicilline effectief is in het voorkomen van MTCT van syfilis. Het beschikbare bewijs wordt echter als ontoereikend beschouwd om te kunnen vaststellen of de huidige behandelingsschema's optimaal zijn. (56)

In de prospectieve cohortstudie spreken ze van een succesratio van 98,2% voor het voorkomen van congenitale syfilis. (52)

5.4.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseren zich voor hun aanbeveling op kosten-effectiviteitsstudies, observationele studies, de systematische review van Walker et al. die geen studies vond ter inclusie (waarop de NICE-richtlijn zich ook baseert), en ook op de NICE-richtlijn 2008. (12, 56)

Resultaten

De APCG adviseren ook universele screening naar syfilis om neonatale sterfte, congenitale syfilis, doodgeboorte en vroeggeboorte te vermijden. (16)

Congenitale syfilis kan zich bij de geboorte ernstig manifesteren, met onder andere hepatomegalie, ascites, hydrops foetalis en foetale anemie, maar vaker lijken pasgeborenen aanvankelijk asymptomatisch. Indien de diagnose bij de geboorte wordt gemist, ontwikkelen kinderen meestal binnen drie maanden na de geboorte aspecifieke klachten zoals rhinitis, groeiachterstand en pneumonie. Neonaten met ernstige ziekte hebben een slechtere prognose. (16)

In Australië wordt serologische screening doorgaans uitgevoerd met een treponemale test, gevolgd door bevestiging met een tweede treponemale test op een ander platform. (16)

5.4.5 Samenvatting onderbouwing

5.4.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screening naar syfilis en bijhorende behandeling met penicilline op klinisch relevante uitkomsten bekeek.

5.4.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie screening

De treponemale testen vervangen steeds vaker de niet-treponemale testen als screeningsmethode omdat deze zeer sensitief (>98%) en specifiek (> 99%) zijn (zie 5.4.3.1).

Bewijs van interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

In de Zuid-Afrikaanse studie worden 1783 vrouwen gescreend en wordt bij positieve screening een behandeling toegediend. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen hoeveel dosissen penicilline de zwangere vrouwen kregen, waarbij 2 of meer dosissen als adequaat werden beschouwd. Ze concluderen dat de risicoreductie voor perinatale sterfte voor één dosis penicilline 41% (95% BI 2–64%) bedraagt, voor twee dosissen 65% (95% BI 42-79%), voor drie dosissen 79% (95% BI 66-88%) (zie 5.4.4.1). (55)

2. Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

De systematische review van H.Blencowe et al (zie 5.4.3.1) beschrijft dat ze het effect onderzoeken van opsporing en behandeling van actieve syfilis tijdens de zwangerschap met ten minste 2,4 miljoen eenheden benzathinepenicilline op syfilisgerelateerde doodgeboorten en neonatale sterfte. De systematische review van H.Blencowe et al (zie DM 5.4.3.1) beschrijft dat ze het effect onderzoeken van opsporing en behandeling van actieve syfilis tijdens de zwangerschap met ten minste 2,4 miljoen eenheden benzathinepenicilline op syfilisgerelateerde doodgeboorten en neonatale sterfte. Ze rapporteren echter enkel het effect van behandeling. Op basis van observationele studies werd vastgesteld dat behandeling leidt tot een reductie van :

- 97% in klinische congenitale syfilis
- 82% in doodgeboorte
- 64% in vroeggeboorte
- 80% in neonatale sterfte

5.4.6 Basis risico

Er is geen cijfermateriaal in België beschikbaar over het aantal infecties met syfilis die worden vastgesteld bij zwangere vrouwen. De National Health System (NHS) uit het Verenigd Koninkrijk beschrijven 1,39 positieve testen per 1000 screeningstesten voor syfilis bij zwangere vrouwen (~ 0,14%) in de periode van 2017 tot 2018 in Engeland; wat toenam in de periode van 2020 tot 2021 tot 1,59 per 1000 testen (~0,16%). (57) DM vermeldt een risico op verticale transmissie van 70-100% bij een zwangere vrouw besmet met syfilis (zie DM 5.4.3.1).

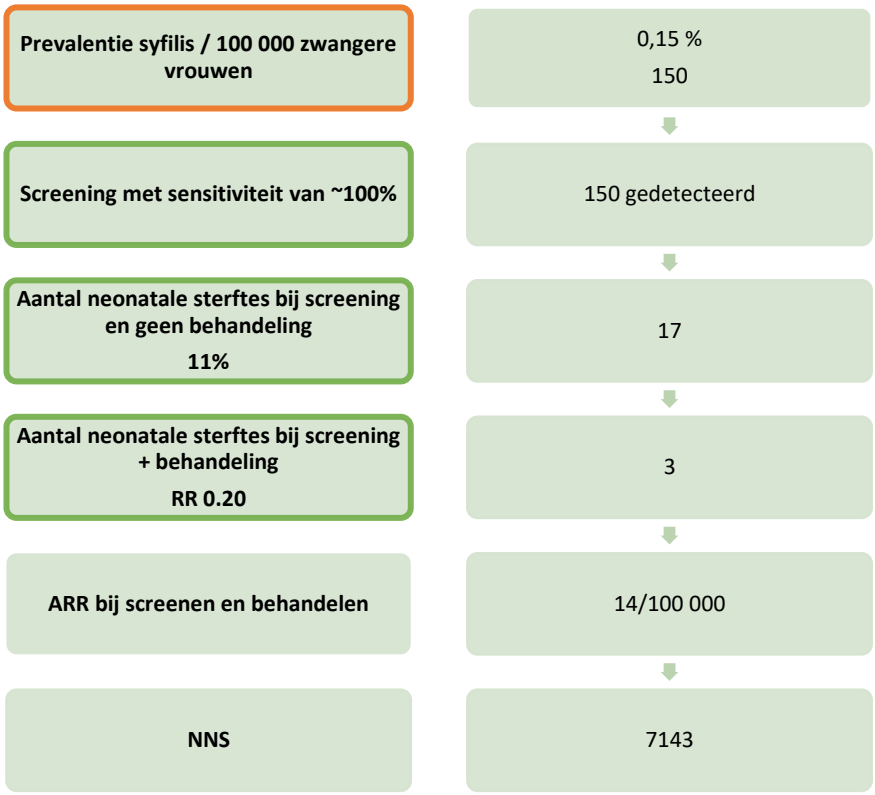
5.4.7 NNS

Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screenen op maternale en neonatale uitkomsten onderzoekt. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS/NNT zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren. Voor de prevalentie van syfilis gebruiken we het rekenkundig gemiddelde van het basisrisico (zie 5.4.6) dat wordt beschreven in Engeland door de NHS gezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het risico in België (0,15%). DM beschrijft een sensitiviteit van >98% voor de screeningstest (zie 5.4.3.1). Gezien de hoge sensitiviteit van de test gaan we uit van het best mogelijke scenario en nemen we voor de berekening een sensitiviteit van 100%.

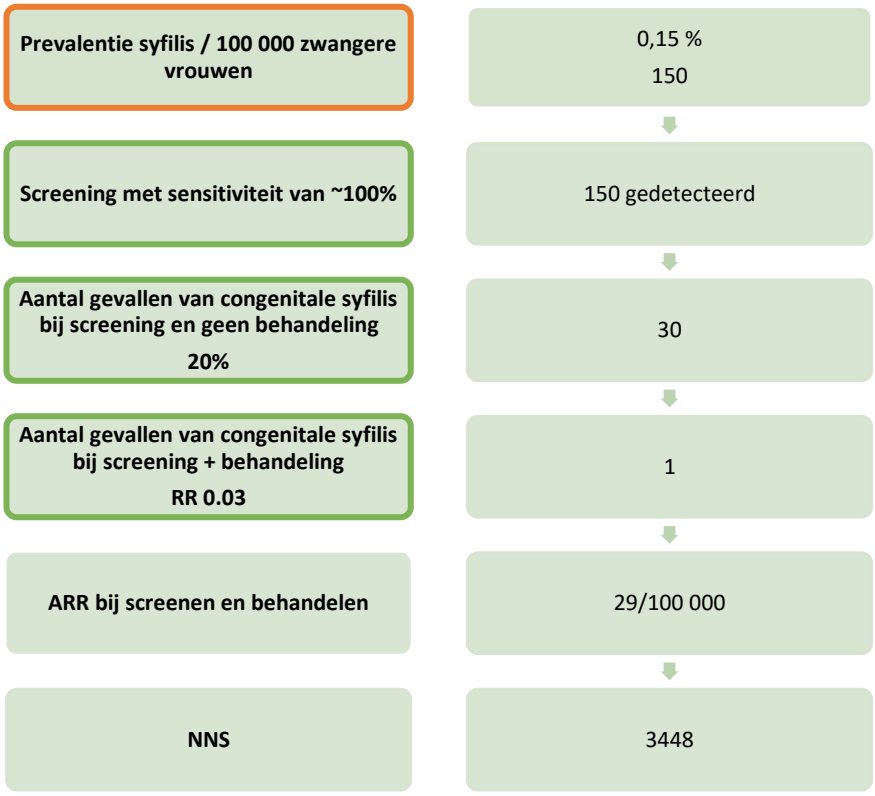
We beperken ons tot het berekenen van de NNS voor twee van de klinisch relevante uitkomsten, namelijk neonatale sterfte en congenitale syfilis. Voor de overige uitkomstmaten was een dergelijke berekening niet mogelijk, omdat de gerapporteerde basisrisico's en effectiviteit van behandeling niet rechtstreeks vergelijkbaar waren.

Voor dit cijfermateriaal gaan we uit van de cijfers die werden beschreven door DM (zie 5.4.3.1), namelijk een basisrisico op neonatale sterfte van 11% zonder behandeling met een reductie van 80% door behandeling. Voor congenitale syfilis zijn deze cijfers 20% en 97% respectievelijk.

Neonatale sterfte



Congenitale syfilis



5.4.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs scree-ning	Performan-tie screening	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNS
Serologische screening naar syfilis, door bepaling van TPHA, bij alle zwangere vrouwen. Bij bevestigde positieve gevallen toedienen van parenterale penicillines.	Niet beschik-baar	>98% sensitief >99% specifiek	Perinatale sterfte: 1 RCT Andere uitkomsten: Systematische review van observatio-nele studies	Toediening parenterale penicillines geeft reductie in: Perinatale sterfte: 65% - 82% Vroeggeboorte: 64% Congenitale syfilis: 97%	Congeni-tale syfilis: 0,029% Neonatale sterfte: 0.014%	Congeni-tale syfilis 3448 Neona-tale sterfte: 7143

5.4.9 Bespreking

Het beschikbare bewijs over screening en behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap is voornamelijk gebaseerd op oude observationele studies en één gerandomiseerde studie uit Zuid-Afrika. Deze studies zijn uitgevoerd in een gezondheidszorg context die sterk verschilt van de huidige context in Vlaanderen. Hoewel deze studies consistente resultaten tonen met betrekking tot het voordeel van screening en behandeling, wordt het algemene niveau van bewijs toch als relatief laag beschouwd.

Het uitvoeren van nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies is echter ethisch niet te verantwoorden. Gezien de ernstige gevolgen van onbehandelde maternale syfilis en het feit dat screening en behandeling eenvoudig en veilig zijn, zou het niet toedienen van behandeling in een controlegroep onethisch zijn.

Daarnaast is de diagnostische test eenvoudig uit te voeren en relatief goedkoop, terwijl de behandeling met penicilline effectief is, goed toegankelijk en weinig nadelen of bijwerkingen kent. Hierdoor blijft screening tijdens de zwangerschap aangeraden.

5.5 Toxoplasmose

5.5.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om bij een niet gekende immuunstatus voor toxoplasmose te screenen naar toxoplasmose door IgG- en IgM-bepaling bij de eerste bloedafname (of bij preconceptie advies).

DM beveelt aan om tijdens een eerste consult de immuniteit voor toxoplasmose te bevragen. Bij een gekende positieve immuniteit dient er niet opnieuw getest te worden voor toxoplasmose. Bij een niet gekende immuniteit dient er screening naar toxoplasmose te gebeuren (zoals hierboven beschreven).

KCE beveelt aan om een eenmalige serologische screening (zoals hierboven beschreven) te doen om niet-immune vrouwen te detecteren en te motiveren om preventieve maatregelen. Deze preventieve maatregelen betreffen zowel hygiënische als voedingsmaatregelen.

5.5.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om MTCT te verminderen en zo congenitale toxoplasmose te vermijden, gezien dit neurologische schade en visusaantasting kan veroorzaken. Dit wordt door KCE beschreven. DM beschrijft geen duidelijk doel, maar uit de context veronderstellen we dat ze hetzelfde doel stellen als KCE.

5.5.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.5.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn uit 2008 en een KCE-rapport in verband met de Belgische context. (12)

Resultaten

DM concludeert dat er onvoldoende bewijs is dat antenatale screening en behandeling voor toxoplasmose de verticale transmissie of complicaties zouden verminderen. Tevens zijn er volgens DM veel complicaties bij de behandeling van de moeder en bij de follow-up van het kind. (10)

De NICE-richtlijn waarnaar ze verwijzen beveelt geen antenatale screening aan. (12)

Desondanks adviseert DM toch screening naar toxoplasmose door IgG- en IgM-bepaling indien de immuunstatus nog niet gekend is bij de eerste bloedafname (of bij preconceptie advies).

5.5.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op hun eigen literatuuronderzoek. (11)
Ze stelden volgende 2 onderzoeksvragen:

- *Wat zijn de voordelen en nadelen van toxoplasmose screening in alle gezonde zwangere vrouwen, vergeleken met geen routinematige screening (direct bewijs)*?
  Er werden zes observationele studies geïncludeerd, er werd geen gerandomiseerd onderzoek gevonden ter inclusie.

- *Wat zijn de voordelen en nadelen van levensstijl advies om een toxoplasmose infectie tijdens de zwangerschap te vermijden (indirect bewijs)?*
  Er werden drie observationele studies en een Cochrane systematisch review van twee RCT's geïncludeerd. (58-61)

Resultaten

Voor de onderzoeksvraag rond toxoplasmose-screening blijkt het bewijs beperkt en van lage kwaliteit. Er is onvoldoende onderbouwing om te concluderen of systematische screening tijdens de zwangerschap het aantal symptomatische congenitale infecties bij neonaten of op latere leeftijden (1, 3 of 4 jaar) vermindert. (11)

Voor de onderzoeksvraag rond levensstijladvies werd geen bewijs gevonden voor kritische uitkomsten die KCE had gedefinieerd zoals miskramen, doodgeboortes, neurologische letsels, chorioretinitis, permanente neurologische schade en mogelijke negatieve effecten van levensstijl- of voedingsadvies, bijvoorbeeld op kwaliteit van leven, angst of voedingsrestricties. De uitkomsten die wel werden gerapporteerd, namelijk seroconversie, kennis over toxoplasmose en risicogedrag, zijn vooral surrogaat uitkomsten en geen directe klinische uitkomsten. (11)

Op basis van het beperkte en zeer laag kwalitatieve bewijs wordt gesuggereerd dat het verstrekken van een brochure, al dan niet gecombineerd met lessen, het aantal seroconversies tijdens de zwangerschap kan verlagen. Er kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken, omdat confounders in de analyses niet zijn meegenomen. (11)

Evenzo wijst het beperkte bewijs erop dat trainingsprogramma's de kennis over risicofactoren voor toxoplasmose bij zwangere vrouwen kunnen vergroten. Het blijft echter onduidelijk of dit ook daadwerkelijk leidt tot gedragsveranderingen die het risico op toxoplasmose-infecties verminderen. (11)

5.5.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.5.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op verschillende observationele studies, een Cochrane systematische review die geen studies vond ter inclusie, een systematische review van cohort studies en een beslissingsanalyse. (62-71)

Resultaten

De NICE-richtlijn adviseert geen routine antenatale serologische screening omdat de mogelijke voordelen verbonden met screening niet opwegen tegen de mogelijke risico's. Men stelt dat zwangere vrouwen geïnformeerd moeten worden over primaire preventieve maatregelen om een toxoplasmose infectie te vermijden. (12)

Observationeel onderzoek toont aan dat het risico op MTCT, vergroot naarmate de zwangerschapsduur toeneemt (cijfers van 6% aan het begin van de zwangerschap, tot 26% in de periode van 7-15 weken zwangerschap naar 32-93% bij 29-34 weken zwangerschap). Het globale risico op congenitale toxoplasmose varieert van 18 tot 44%. Er is weinig betrouwbaar bewijs over het effect van de zwangerschapsduur op het risico van gevolgen van congenitale toxoplasmose bij de foetus (neurologische schade en/of visueel verlies). Het algemene risico op klinische symptomen wordt geschat op 25%. (62-71)

Omtrent de behandeling van een primaire toxoplasmose-infectie bij de zwangere vrouw ter preventie van congenitale toxoplasmose baseert NICE zich op twee systematische reviews over antiparasitaire therapie. (72, 73)

De Cochrane-review richtte zich op RCT's, maar vond geen studies die aan de inclusiecriteria voldeden. De auteurs concluderen dat ondanks tientallen jaren onderzoek nog steeds niet duidelijk is of prenatale behandeling de MTCT van toxoplasmose vermindert. Ze benadrukken dat screening kostbaar is en dat de effecten van behandeling en screeningprogramma's zorgvuldig geëvalueerd moeten worden. In landen waar screening of behandeling niet standaard is, zouden deze interventies alleen in gecontroleerde trials toegepast mogen worden. (72)

De andere systematische review was gebaseerd op negen cohortstudies die behandelingen vergeleken (spiramycine, pyrimethamine-sulfonamiden of een combinatie) met geen behandeling. Vijf studies rapporteerden een positief effect van behandeling op het aantal geïnfecteerde kinderen op éénjarige leeftijd, terwijl vier geen effect vonden. Ze rapporteerden echter geen cijfermateriaal van het effect. Geen enkele studie hield rekening met de zwangerschapsduur en het mogelijke effect daarvan op MTCT. Belangrijke bijwerkingen van pyrimethamine-sulfonamiden, zoals kernicterus bij de foetus en beenmergsuppressie bij moeder en kind, werden eveneens beschreven. (73)

De beslissingsanalyse van Bader et al. uit 1997 toonde aan dat universele screening op toxoplasmose tijdens de zwangerschap, gevolgd door antenatale behandeling indien nodig, het aantal gevallen van congenitale toxoplasmose kon verminderen. Er werd geen cijfermateriaal gerapporteerd over dit effect. (74)

Tegelijkertijd leidde dit tot 18,5 verloren zwangerschappen voor elk voorkomen geval. Als geïnfecteerde zwangerschappen bewust werden beëindigd, waren dat 12,1 extra verloren zwangerschappen per vermeden geval. Andere nadelen van deze aanpak zijn onnodige behandeling of beëindiging van een gezonde foetus, en het ongemak en de angst die gepaard gaan met herhaalde onderzoeken, zowel voor als na de geboorte. (74)

5.5.5 Samenvatting onderbouwing

5.5.5.1 Direct bewijs

<u>Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van screening naar toxoplasmose en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

Neen, er werd geen direct gerandomiseerd onderzoek gevonden.

<u>Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van screening naar toxoplasmose en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

KCE concludeert op basis van observationeel onderzoek dat er onvoldoende onderbouwing is om te concluderen of systematische screening tijdens de zwangerschap het aantal symptomatische congenitale infecties bij neonaten of op latere leeftijden (1, 3 of 4 jaar) vermindert (zie 5.5.3.1).

De beslissingsanalyse van Bader et al. uit 1997 toonde aan dat universele screening op toxoplasmose tijdens de zwangerschap, gevolgd door antenatale behandeling indien nodig, het aantal gevallen van congenitale toxoplasmose kon verminderen. Tegelijkertijd leidde dit tot 18,5 verloren

zwangerschappen voor elk voorkomen geval. Als geïnfecteerde zwangerschappen bewust werden beëindigd, waren dat 12,1 extra verloren zwangerschappen per vermeden geval (zie 5.5.4.1).

5.5.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

Geen enkele richtlijn rapporteert cijfers over de sensitiviteit van de testen op immuniteit of seroconversie tegen toxoplasma. DM en de NICE-richtlijn vermelden wel het hoge risico op vals-positieven (lage specificiteit), echter zonder te verwijzen naar cijfermateriaal.

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van deze interventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Neen, er werd geen gerandomiseerd onderzoek gevonden dat het effect van interventies bekijkt op klinisch relevante uitkomsten.

2. Is er niet-gerandomiseerd onderzoek dat het effect van interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Negen cohortstudies vergeleken behandeling (spiramycine, pyrimethamine-sulfonamiden of een combinatie) met geen behandeling. Vijf studies rapporteerden een positief effect van behandeling op het aantal geïnfecteerde kinderen op éénjarige leeftijd, terwijl vier geen effect vonden. Er werd echter geen cijfermateriaal van dit effect gerapporteerd (zie NICE 5.5.4.1).

5.5.6 Basis risico

Volgens KCE lag aan het einde van de jaren '90 het basisrisico voor seroconversie voor toxoplasmose tijdens de zwangerschap in België naar schatting op 0,09% (1991-2001). Zij vermelden ook een globaal risico op MTCT van 20%. Het risico op MTCT is laag bij het oplopen van een primaire infectie aan het begin van de zwangerschap en stijgt geleidelijk in de volgende maanden. (11)

DM baseert zich voor cijfermateriaal omtrent het risico op MTCT, de incidentie van congenitale toxoplasmose en risico op klinische symptomen van congenitale toxoplasmose op de NICE richtlijn. Dit laatste beschrijft de NICE als een risico van 25% (zie 5.5.4.1). DM baseert zich voor cijfermateriaal omtrent het risico op verticale transmissie, de incidentie van congenitale toxoplasmose en risico op klinische symptomen van congenitale toxoplasmose op de NICE richtlijn. Dit laatste beschrijft de NICE als een risico van 25% (zie 5.5.4.1).

Op basis van het cijfermateriaal van KCE zou men ervan uit kunnen gaan dat per 100 000 zwangere vrouwen in Vlaanderen, 90 een seroconversie zullen doormaken voor toxoplasmose. Hierbij is er naar schatting 20% risico op MTCT, wat dus resulteert in 18 op 100 000 baby's die besmet worden met toxoplasmose. Op basis van het cijfermateriaal van NICE zouden 25% hiervan klinische symptomen vertonen, wat dus neerkomt op ongeveer vijf per 100 000 baby's.

5.5.7 NNS

In de beschreven studies werden geen resultaten gevonden over het effect van toxoplasmose-screening of over het effect van interventies, zoals preventieve adviezen of antiparasitaire behandeling, op het voorkomen van congenitale toxoplasmose of bijbehorende complicaties bij de foetus. Hierdoor kan geen NNS worden berekend.

5.5.8 Besluit

Er werd geen wetenschappelijk bewijs gevonden dat het advies om een eenmalige screening te doen en voedingsadvies te geven aan seronegatieve vrouwen, onderbouwt. Niet-gerandomiseerd onderzoek is verdeeld over of antiparasitaire antenatale behandeling het aantal gevallen van congenitale toxoplasmose kan verminderen.

5.5.9 Bespreking

In België wordt momenteel geadviseerd om bij de eerste bloedafname of bij preconceptie advies te screenen op toxoplasmose bij vrouwen met een negatieve of onbekende immuunstatus. Vrouwen met een negatieve immuunstatus krijgen vervolgens hygiënische en voedingsadviezen. Er is echter onvoldoende bewijs dat deze maatregelen congenitale toxoplasmose of de daaraan gerelateerde complicaties bij de foetus daadwerkelijk voorkomen, hoewel dit het beoogde gezondheidsdoel lijkt te zijn van deze interventie.

De KCE Guideline Development Group (GDG) benadrukt dat voedings- en levensstijladvies relatief goed gekend zou zijn bij de Belgische vrouwelijke populatie, het eenvoudig en goedkoop is. Over de serologische tests redeneert men dat een eerdere infectie beschermt tegen herinfectie en men om die reden immuunpositieve vrouwen eenvoudig kan geruststellen met een eenmalige serologische test. Tegelijkertijd bestaat er bij serologische screening een risico op vals-positieve resultaten, waardoor volledige geruststelling niet gegarandeerd is. Bovendien wordt er bij het geven van deze adviezen geen rekening gehouden met de mogelijke nadelen voor de zwangere vrouw, zoals beperkingen in de levenswijze en de mentale impact van het ondergaan van testing en omgaan met de kennis dat ze niet beschermd is tegen een infectie die een negatieve impact kan hebben op de foetus.

Verder argumenteert de GDG van KCE ook dat de hygiënische adviezen ook nuttig zijn voor de preventie van andere problemen (zonder te specificeren wat hiermee wordt bedoeld). Volgens deze redenering zouden deze adviezen dan ook nuttig moeten zijn voor de seropositieve vrouwen, wat tegenstrijdig is met het advies om te screenen en vervolgens enkel aan seronegatieve vrouwen de adviezen te geven.

De recentere NICE-richtlijn uit 2021 vermeldt geen toxoplasmose-screening. Het United Kingdom National Screening Committee adviseert geen routinematige screening, vanwege het gebrek aan bewijs dat antenatale screening en behandeling verticale transmissie of complicaties reduceert. Bovendien is herhaalde screening duur, arbeidsintensief en kan het leiden tot vals positieven. Ook de GDG van KCE raadt herhaaldelijk screenen af omwille van onder andere de nood aan amniocentese ter bevestiging van infectie bij de foetus en dat het moeilijk is om in te schatten of de geïnfecteerde foetus ook effectief complicaties zal hebben ten gevolge van de toxoplasmose-infectie en hoe ernstig

deze dan zijn. Daarbij dient vermeldt te worden dat een amniocentese een risico op miskraam met zich meebrengt van ongeveer 1%. De meest ernstige complicaties zouden ook door middel van de zwangerschapsopvolging met echo zichtbaar kunnen zijn. (75)

Daarnaast toonde en beslissingsanalyse aan dat universele screening tijdens de zwangerschap, gevolgd door antenatale behandeling, resulteerde in 18,5 verloren zwangerschappen per vermeden geval, of 12,1 extra verloren zwangerschappen per vermeden geval als geïnfecteerde zwangerschappen bewust werden beëindigd. (74)

Kortom, de mogelijke voordelen van screening en interventie lijken op dit moment beperkt en dienen te worden afgewogen tegen significante nadelen, zoals verloren zwangerschappen, mentale belasting, vals-positieven en invasieve diagnostische procedures.

5.6 Varicella

5.6.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen raden aan om de immuniteitsstatus voor varicella na te gaan tijdens het eerste zwangerschapsconsult. Bij een onbekende of negatieve status is een serologische test te overwegen. Indien de immuunstatus negatief is, worden hygiënische maatregelen aanbevolen.

DM adviseert om bij blootstelling aan VZV bij onbekende of negatieve serologische status de zwangere vrouw door te verwijzen voor eventuele toediening van VZIG binnen de 96 uur na blootstelling.

KCE beveelt postpartum vaccinatie aan bij seronegatieve vrouwen.

5.6.2 Gezondheidsdoel

Zowel DM als KCE omschrijven het gezondheidsdoel niet.

Aangezien het mortaliteitsratio bij zwangere vrouwen hoger ligt dan bij niet-zwangere vrouwen en een foetale varicella infectie het congenitaal varicellasyndroom en neonatale varicella kan veroorzaken, is het gezondheidsdoel vermoedelijk om maternale infectie te verminderen en zo maternale complicaties, congenitaal varicellasyndroom en neonatale varicella verminderen.

5.6.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen.

5.6.3.1 DM 2015

<u>Wetenschappelijke onderbouwing</u>

DM baseert zich voor hun aanbeveling op een richtlijn van de Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), twee aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad, een observationele studie en een niet-systematische review. (76-78)

<u>Resultaten</u>

DM adviseert om bij het eerste consult de varicella-immuniteit na te vragen en bij een onbekende of negatieve status een serologische test te overwegen. Bij blootstelling aan varicella wordt aanbevolen

om zwangere vrouwen binnen 96 uur te evalueren en zo nodig door te verwijzen indien het resultaat van de serumtest negatief of onbekend is. (10)

DM verwijst niet naar studies die de effectiviteit van screening naar VZV bij een onbekende of negatieve immuniteitsstatus onderbouwen, noch naar de beschreven interventies bij negatieve immuunstatus zoals hygiënische maatregelen. (10)

Een observationele studie en een literatuuroverzicht rapporteren dat toediening van VZIG binnen 72 tot 96 uur na blootstelling de kans op infectie zou verminderen. (76, 77) Op het moment dat deze richtlijn geschreven is, zijn in België echter geen specifieke VZIG beschikbaar. Er worden polyvalente immunoglobulinen gebruikt, maar dit heeft een hoge kostprijs en volgens het advies van de Hoge Gezondheidsraad is een seronegatieve zwangere vrouw die in contact is geweest met varicella hiervoor geen indicatie. Dit advies van de Hoge Gezondheidsraad waar DM naar verwijst werd niet teruggevonden.

5.6.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de richtlijn van het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) uit 2007. (79)

Resultaten

De KCE-richtlijn stelt dat er onvoldoende bewijs is om systematische screening naar varicella aan te bevelen. Wel wordt aangeraden om screening te overwegen bij vrouwen die volgens de anamnese geen varicella hebben doorgemaakt. Het doel hiervan lijkt vooral om niet-immune zwangere vrouwen gericht te kunnen adviseren, zoals het vermijden van contact met besmette personen, en om postpartum vaccinatie aan te bieden. De KCE-richtlijn rapporteert een hoge immuniteitsgraad van 98% tegen VZV (Antwerpen, periode 2006–2008). (11)

5.6.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.6.4.1 RCOG-richtlijn 2007 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)

Wetenschappelijke onderbouwing

De RCOG-richtlijn formuleert verschillende aanbevelingen en noteert per aanbeveling een graad van bewijs. (79)

Graad A: vereist minstens één RCT als onderdeel van een geheel van literatuur van goede kwaliteit en consistentie die de specifieke aanbeveling ondersteunt.

Graad B: vereist goed opgezette klinische studies, maar geen RCT's over het onderwerp van de aanbeveling.

Graad C: gebaseerd op rapporten of opinies van experten en/of klinische ervaring van erkende autoriteiten; dit wijst op het ontbreken van rechtstreeks toepasbaar klinisch onderzoek van goede kwaliteit (bewijsniveau IV).

V (Good practice point): aanbeveling gebaseerd op goede klinische praktijk en de ervaring van de richtlijnontwikkelaars.

Resultaten

Op basis van 'Good practice point' beveelt de RCOG-richtlijn aan om bij de eerste consultatie de varicella immuunstatus na te vragen. Indien er een negatieve anamnese is of de zwangere vrouw bewezen seronegatief is, dient het advies gegeven te worden dat contact met iemand met varicella dient vermeden te worden. Daarnaast adviseert RCOG ook om vaccinatie te overwegen voor of na de zwangerschap bij vrouwen die bewezen seronegatief zijn voor varicella. (79)

Op basis van rapporten of opinies van experten en/of klinische ervaring van erkende autoriteiten (graad C) adviseert de RCOG-richtlijn het volgende: Bij een niet-immune zwangere vrouw met significante blootstelling aan varicella moet zo snel mogelijk VZIG worden toegediend; dit is tot 10 dagen na contact nog effectief. (79)

De RCOG verwijst niet naar cijfermateriaal over effectiviteit van screening of interventie. (79)

5.6.5 Samenvatting onderbouwing

5.6.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screenen naar immuniteit voor varicella en bijhorende interventies op klinisch relevante uitkomsten bekeek.

5.6.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

De richtlijnen verwijzen niet naar studies over de sensitiviteit en specificiteit van screening.

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van de interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Er is geen gerandomiseerd onderzoek naar het effect van de aanbevolen interventies (hygiënische maatregelen, postpartum vaccinatie en toedienen VZIG bij blootstelling) op klinisch relevante uitkomsten.

2. Is er niet-gerandomiseerd onderzoek dat het effect van de interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Er is geen onderzoek naar het effect van hygiënische maatregelen en postpartum vaccinatie op klinisch relevante uitkomsten.

Volgens een observationele studie en een literatuuroverzicht zou toediening van VZIG binnen 72 tot 96 uur na blootstelling de kans op infectie verminderen (zie 5.6.3.1).

5.6.6 Basis risico

Het basisrisico op besmetting na contact met het virus bij niet-immune personen is 90% volgens DM. DM meldt verder dat contact met het VZV slechts 2-3/1000 zwangerschappen compliceert. Dit redelijk lage risico ondanks de hoge besmettelijkheid van VZV, verklaren ze door de hoge immuniteitsgraad bij volwassenen (men beschrijft dat >90% van de zwangeren prenataal VZV IgG-positief zijn). (10)

Het basisrisico op congenitaal varicellasyndroom hangt af van de zwangerschapsduur op het moment van besmetting van de moeder; Volgens DM bedraagt dit 0,4% bij een besmetting voor 13 weken, 2%

tussen 13 en 20 weken en is het zeldzaam na 20 weken. Men vermeldt noch in de richtlijnen van KCE noch in die van DM cijfermateriaal over het risico op neonatale varicella. (10)

Op vlak van maternale complicaties liggen de mortaliteitscijfers voor zwangere vrouwen die varicella oplopen hoger dan bij niet-zwangere volwassenen volgens DM, waarbij zij stellen dat dit voornamelijk aan respiratoire complicaties te wijten is. Men stelt dat geschat wordt dat 5-10% van de zwangere vrouwen met een VZV-infectie een pneumonitis ontwikkelen. Daarnaast zou de link tussen maternale sterfte en een VZV-infectie het meest duidelijk zijn in het 3e zwangerschapstrimester. (10)

5.6.7 NNS

Gezien er geen cijfermateriaal gevonden werd rond de performantie van de screening op VZV-immuniteit noch de besproken interventies (hygiënische maatregelen bij een negatieve immuunstatus en al dan niet toediening van varicella immunoglobulinen binnen de 96 uur na blootstelling), kon geen NNS noch NNT worden berekend.

5.6.8 Besluit

Er wordt geen wetenschappelijk bewijs beschreven in de richtlijnen dat het advies om de immuunstatus van elke zwangere vrouw voor VZV na te gaan, hygiënische maatregelen te adviseren aan niet-immune vrouwen en de toediening van VZV-immunoglobulines na blootstelling aan VZV voldoende onderbouwt.

5.6.9 Bespreking

Er is geen gerandomiseerd onderzoek dat de aanbevelingen van DM omtrent het screenen naar varicella, noch de interventies hieromtrent, ondersteunt. Een VZV-infectie compliceert weinig zwangerschappen omwille van de hoge immuniteitsgraad bij zwangere vrouwen, maar de gevolgen kunnen zowel voor de baby als voor de zwangere vrouw potentieel ernstig zijn.

Het anamnestisch navragen van de immuniteitsstatus is een weinig intensieve noch invasieve screeningsmethode, maar gezien het gebrek aan onderzoek is de meerwaarde ervan onduidelijk. Hygiënische maatregelen worden niet duidelijk afgelijnd binnen de aanbeveling. Het is moeilijk voor de zwangere vrouw om contact met elke persoon die mogelijk een VZV-infectie heeft, een hele zwangerschap lang te vermijden. Ook legt dit veel verantwoordelijkheid bij de zwangere vrouw die zich dan ook schuldig kan voelen wanneer deze alsnog een besmetting oploopt.

Er dient duidelijke onderbouwing te zijn voor het toedienen van gammaglobulines na contact met het VZV tijdens de zwangerschap om hier een helder standpunt in te kunnen innemen. DM beveelt het toedienen van VZIG aan, maar deze VZIG waren op het moment van de aanbeveling niet beschikbaar in België en de Hoge Gezondheidsraad oordeelt dat seronegatieve zwangere vrouwen die in contact komen met VZV geen indicatie zijn voor de dure polyvalente immunoglobulinen.

Een preconceptionele screening bij vrouwen met een kinderwens op VZV-immuniteit en zo nodig toediening van een vaccinatie voor de zwangerschap is eventueel een piste die verder onderzocht kan worden.

5.7 Asymptomatische bacteriurie

5.7.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om te screenen naar ABU bij alle vrouwen door middel van cultuur op midstream urine. Een groei van één soort bacterie van 100 000 koloniën/ml urine wordt als significant beschouwd. Bij een bewezen ABU bevelen alle richtlijnen aan om te behandelen met antibiotica.

Hun aanbevelingen verschillen op vlak van timing. DM, de NICE-richtlijn en de APCG geven aan om de screening vroeg in de zwangerschap te doen. KCE adviseert op basis van consensus van experten om de screening bij aanvang van het tweede semester te doen.

5.7.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om pyelonefritis te vermijden en hiermee het risico op vroeggeboorte te reduceren. Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven.

5.7.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen.

5.7.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijnen van 2008. (12)

Resultaten

DM besluit dat behandeling met antibiotica effectief is om ABU te behandelen (RR 0,25; 95% BI 0,14-0,48) en zorgt voor een daling in de incidentie van pyelonefritis (RR 0,23; 95% BI 0,13-0,41). Antibioticabehandeling was ook geassocieerd met een lagere incidentie van laag geboortegewicht (RR 0,66; 95% BI 0,49-0,89), echter omwille van slechte registratie van laag geboortegewicht in de oorspronkelijke studies is de bewijskracht hierover nog twijfelachtig. Een verschil in vroeggeboorte werd niet gezien. (10)

5.7.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijnen baseren zich voor hun aanbeveling op de APCG 2014. (16)

Resultaten

De KCE richtlijnen bevelen screenen naar ABU aan voor alle zwanger vrouwen in het begin van het tweede trimester. (11)

Ze besluiten dat antibiotica behandeling effectief is in het verminderen van de incidentie van pyelonefritis met 75%. Er wordt niet gesproken over een effect op de incidentie van laag geboortegewicht of vroeggeboorte. (11)

5.7.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.7.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijnen baseren zich voor hun aanbeveling op een Cochrane systematische review van 14 RCT's. (80)

Resultaten

De NICE-richtlijn verwijst naar drie vergelijkende onderzoeken die verschillende screeningsmethodes bestuderen en een wijde range aan sensitiviteit en specificiteit rapporteren. Voor microscopische urineanalyse rapporteren ze een sensitiviteit van 25-94,4% en een specificiteit van 95-99%, voor gramkleuring een sensitiviteit van 91,7-100% en een specificiteit van 7,7-89,2%, voor urinedipstick een sensitiviteit van 47,2-50% en een specificiteit van 80,3-96,9%. De richtlijnen bevelen het gebruik van urinecultuur voor screening aan als de gouden standaard. (12)

De Cochrane systematische review, waarop de NICE-richtlijnen gebaseerd zijn, toont een reductie in de incidentie van pyelonefritis, vroeggeboorte en laag geboortegewicht bij behandeling van ABU met antibiotica (zie 5.7.4.3).

De NICE-richtlijnen concluderen op basis van deze resultaten dat screening en behandeling van ABU effectief is voor het reduceren van zowel ABU als pyelonefritis. De associatie met een verminderd risico op laag geboortegewicht wordt echter als twijfelachtig beschouwd omwille van slechte registratie van laag geboortegewicht. Bovendien werd geen significant effect vastgesteld op het optreden van vroeggeboorte. (12)

Op basis hiervan bevelen de NICE-richtlijnen aan om alle zwangere vrouwen te screenen op ABU via een midstream urinestaal vroeg in de zwangerschap, aangezien behandeling het risico op pyelonefritis significant kan reduceren. (12)

5.7.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich op een vergelijkende kosteneffectiviteitsstudie en op dezelfde Cochrane systematische review waarop de NICE-richtlijnen zich baseren. (80, 81)

Resultaten

De Australische richtlijn beveelt screening op ABU aan voor alle zwangere vrouwen bij het eerste antenatale bezoek. (16)

Op basis van de vergelijkende kosteneffectiviteitsstudie concludeert deze richtlijn dat testen en behandelen van ABU het aantal vrouwen per 1000 met pyelonefritis vermindert van 23,2 indien geen testing, naar 16,2 indien getest wordt met dipstick en 11,2 indien getest werd met urinecultuur. (81)

Op basis van de Cochrane systematische review concluderen ze dat behandeling met antibiotica in vergelijking met placebo of geen behandeling effectief is in het verminderen van de ABU en dat de incidentie van pyelonefritis verminderd wordt met 75%. (80)

Er wordt echter niet gesproken over een vermindering in de incidentie van laag geboortegewicht of vroeggeboorte, ondanks dat dit in de oorspronkelijke Cochrane systematische review wel vermeld wordt (zie 5.7.4.3). De reden hiervoor wordt niet toegelicht. (16)

5.7.4.3 Cochrane systematische review: Antibiotic treatment for symptomatic bacteriuria: antibiotic vs. no treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnancy

Dit is de Cochrane systematische review van 14 RCT's waarop zowel de NICE-richtlijnen als de APCG (en bijgevolg ook DM en KCE) zich op baseren. (80)

De Cochrane-review vergeleek behandeling met antibiotica met placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met ABU en evalueerde verschillende primaire uitkomstmaten, namelijk het ontwikkelen van pyelonefritis tijdens de zwangerschap, vroeggeboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur en een laag geboortegewicht (< 2500 g). (80)

Behandeling met antibiotica leidde tot een significante reductie in de incidentie van pyelonefritis bij vrouwen met ABU (RR 0,24; 95% BI 0,13–0,41; 1932 deelnemers; 11 studies; I^2 = 64%). (80)

Er werd ook een reductie gezien in het risico op vroeggeboorte wanneer dit werd gedefinieerd als een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (RR 0,34; 95% BI 0,11–0,62; 242 deelnemers; twee studies; I^2 = 10%). (80)

Daarnaast werd een daling in de incidentie van laag geboortegewicht (< 2500 g) vastgesteld bij behandeling met antibiotica (RR 0,64; 95% BI 0,45–0,93; 1437 deelnemers; 6 studies; I^2 = 28%). (80)

De Cochrane auteurs beoordelen de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst pyelonefritis als zeer laag en voor vroeggeboorte en laag geboortegewicht als laag. De redenen hiervoor zijn onvolledige blindering, allocation concealment, heterogeniteit in uitkomsten, inconsistentie tussen de studies etc. (80)

De auteurs concluderen dat hoewel behandeling met antibiotica het risico op pyelonefritis bij zwangere vrouwen met ABU lijkt te verminderen, de zekerheid van dit effect zeer beperkt is door de lage kwaliteit van het beschikbare bewijs. De waargenomen reductie in vroeggeboorte en laag geboortegewicht is in overeenstemming met theorieën over de rol van infecties bij ongunstige zwangerschapsuitkomsten, maar deze associatie moet voorzichtig worden geïnterpreteerd gezien de zeer lage kwaliteit van de geïncludeerde studies. (80)

5.7.5 Samenvatting onderbouwing

5.7.5.1 Direct bewijs

<u>Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van screening naar ABU en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar dat het effect van screening naar ABU en de bijbehorende behandeling nagaat.

<u>Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van screening naar ABU en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

De kosteneffectiviteitsanalyse is gebaseerd op literatuuronderzoek voor de verschillende scenario's. De richtlijn presenteert het als direct vergelijkend onderzoek, maar dit is eigenlijk een twee-trapsbewijs (indirect onderzoek).

De analyse bespreekt uitsluitend het eindpunt pyelonefritis en concludeert het volgende (zie 5.7.4.2):

- Zonder screening worden ongeveer 23,2 gevallen van pyelonefritis per 1000 zwangerschappen verwacht.

- Bij screening met een urinedipstick + behandeling daalt dit tot 16,2 gevallen per 1000 zwangerschappen.
- Bij screening met een urinecultuur + behandeling daalt dit verder tot 11,2 gevallen per 1000 zwangerschappen.

5.7.5.2 5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

Urinecultuur op een midstream staal wordt gerapporteerd als de gouden standaard en referentiestandaard voor het opsporen van ABU. Er wordt in de richtlijnen geen sensitiviteit en specificiteit vermeld.

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van antibiotica toediening op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

De Cochrane systematische review van 14 RCT's (zie 5.7.4.3) beschrijft volgende effecten van het behandelen van ABU met antibiotica versus placebo of geen behandeling:

- 76% reductie in pyelonefritis (RR 0,24; 95% BI 0,13-0,41). Bewijskracht: zeer laag.
- 66% reductie in vroeggeboorte <37 weken (RR 0,34, 95% BI 0.11- 0.62). Bewijskracht: laag.
- 36% reductie in laag geboortegewicht < 2500g (RR 0,64, 95% BI 0.45-0.93). Bewijskracht: laag.

5.7.6 Basis risico

De Belgische richtlijnen vermelden geen cijfers over het basisrisico op ABU. De NICE richtlijnen vermelden een basisrisico van 2-10% in de VS en 2-5% in het VK.

De Cochrane review van Smaill et al. vermeldt een basisrisico op ABU van 2-15%. Als ABU gedetecteerd wordt, dan is het basisrisico op pyelonefritis 199/1000 zwangere vrouwen, op vroeggeboorte 174/1000 en op laag geboortegewicht 136/1000.

5.7.7 NNS

Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screening op ABU tijdens de zwangerschap evalueert. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS/NNT zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren. We gaan uit van de basisrisico's op ABU, pyelonefritis, vroeggeboorte en laag geboortegewicht zoals vermeld door de Cochrane systematische review van Smail et al. (zie 5.7.6). De urinekweek is de gouden standaard voor het opsporen van ABU en de referentiestandaard ten opzichte van welke de andere (snellere) methodes worden vergeleken (zie deel 5.7.4.1). Gezien het een gouden standaarde is, gaan we hier voor onze berekeningen gaan we hier uit van het best mogelijke scenario en nemen we voor de berekening een sensitiviteit van 100%. Voor het effect van de interventies wordt gekeken naar de resultaten vermeld in de Cochrane systematische review van Smail et al. (zie 5.7.4.3).

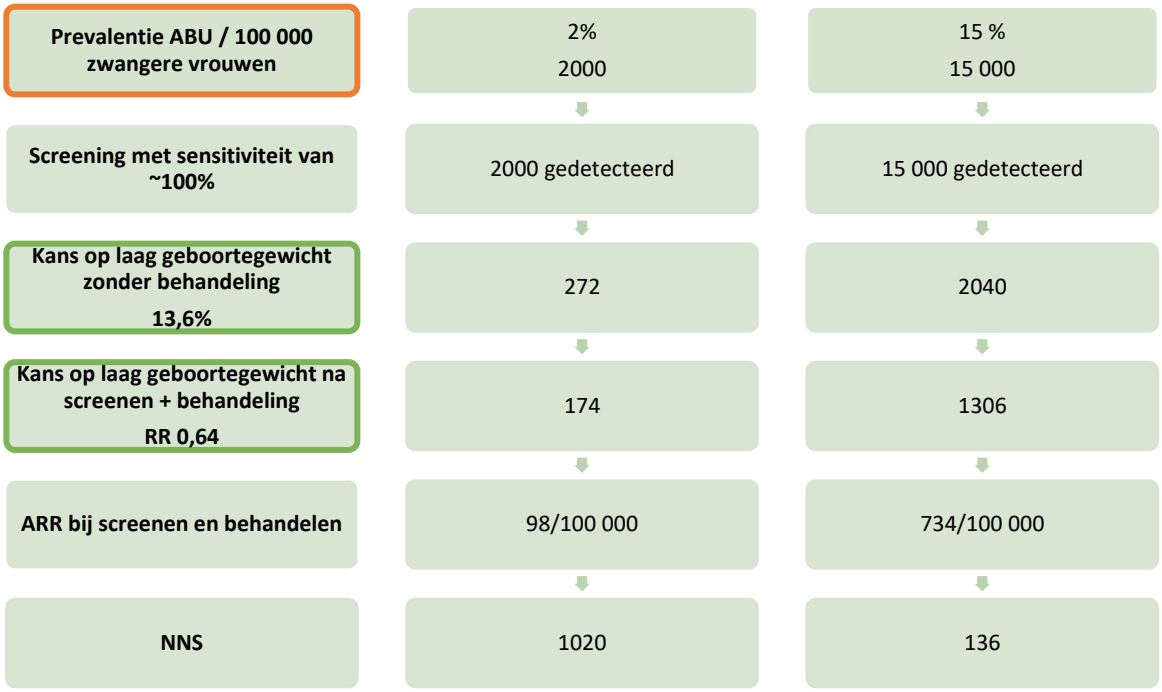
Pyelonefritis

Prevalentie ABU / 100 000 zwangere vrouwen	2% 2000	15 % 15 000
Screening met sensitiviteit van ~100%	2000 gedetecteerd	15 000 gedetecteerd
Kans op pyelonefritis zonder behandeling **20%**	400	3000
Kans op pyelonefritis na screenen + behandeling **RR 0,24**	96	720
ARR bij screenen en behandelen	304/100 000	2280/100 000
NNS	329	44

Vroeggeboorte

Prevalentie ABU / 100 000 zwangere vrouwen	2% 2000	15 % 15 000
Screening met sensitiviteit van ~100%	2000 gedetecteerd	15 000 gedetecteerd
Kans op vroeggeboorte zonder behandeling **17,4%**	348	2610
Kans op vroeggeboorte na screenen + behandeling **RR 0,34**	118	887
ARR bij screenen en behandelen	230/100 000	1723/100 000
NNS	435	58

Laag geboortegewicht



5.7.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs scree-ning	Perfor-mantie scree-ning	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNS
Screening naar ABU bij alle zwangere vrouwen door middel van een cultuur op midstream urine. Behandelen van ABU volgens de resultaten van de cultuur.	Niet beschik-baar	Niet beschik-baar voor urine-cultuur (gouden standaard)	Cochrane Systematische review van 14 RCT's Kwaliteit van bewijs is gescoord als laag tot zeer laag door de auteurs.	Bij behandeling van ABU met antibiotica, reductie van: Pyelonefritis met 76% (RR 0,24) Vroeggeboor-te met 66% (RR 0,34) Laag geboorte-gewicht met 36% (RR 0,64)	Bij een laag uitgangsrisico op ABU (2%) -Pyelonefritis 0,304% -Vroeggeboorte 0,230% -Laag geboorte-gewicht 0,980% Bij een hoog uitgangsrisico op ABU (15%) -Pyelonefritis: 2,28% -Vroeggeboorte: 1,723% -Laag geboorte-gewicht: 0,734%	Pyelonefritis : NNS 44-329 Vroeg-geboorte: NNS 58-435 Laag geboorte-gewicht: NNS 136-1020

5.7.9 Bespreking

DM baseert zich op de Cochrane systematische review, maar komt gedeeltelijk tot een andere interpretatie van de resultaten. De Cochrane-review concludeert dat behandeling van ABU met antibiotica geassocieerd lijkt te zijn met een vermindering van de incidentie van pyelonefritis, echter is de zekerheid van dit effect beperkt door de zeer lage kwaliteit van het bewijs. Over de vermindering in vroeggeboorte en laag geboortegewicht geeft men aan voorzichtig te zijn in het associëren van deze waarneming met de behandeling van ABU gezien de lage kwaliteit van de geïncludeerde studies.

DM neemt hierin een meer vastberaden standpunt en neemt deze conclusie slechts gedeeltelijk over. Op basis van dezelfde gegevens stelt de richtlijn dat behandeling met antibiotica effectief is in het verminderen van de incidentie van pyelonefritis. Ook zou de interventie geassocieerd zijn met een lagere incidentie van laag geboortegewicht, hierbij beschrijft men de bewijskracht echter wel eerder als twijfelachtig gezien de registratie van laag geboortegewicht in de oorspronkelijke studies onvoldoende betrouwbaar was. Volgens de richtlijn werd er geen duidelijk verschil in vroeggeboorte aangetoond.

Zowel KCE als de APCG concluderen dat behandeling met antibiotica enkel effectief is in het verminderen van pyelonefritis, op basis van dezelfde Cochrane review als DM. Men spreekt niet over een vermindering van laag geboortegewicht of vroeggeboorte in deze richtlijnen.

Er is geen volledige overeenkomst wat betreft het tijdstip van screening naar asymptomatische bacteriurie tussen de verschillende richtlijnen. DM, NICE en de APCG raden aan om dit vroeg in de zwangerschap te testen. KCE maakt de kanttekening dat deze test in de APCG uit 2014 wordt aangeraden bij het eerste antenatale consult, maar dat dit in Australië op 12 weken werd gepland en dus niet overeenkomt met het tijdstip van een eerste antenataal consult in België. Om deze reden raadt KCE aan om in het tweede trimester te screenen naar ABU in plaats van het eerste antenatale consult. Ze geven zelf aan dat er in de literatuur geen consensus is rond het tijdstip van screenen.

5.8 GBS

5.8.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om een vaginale en rectale wisser af te nemen tussen de 35e en 37e week van de zwangerschap voor het opsporen van GBS bij alle zwangere vrouwen.

KCE beveelt aan om intrapartaal antibiotica toe te dienen onafhankelijk van het resultaat van de culturen wanneer een vorig kind een invasieve GBS ziekte doormaakte, een GBS bacteriurie werd opgespoord tijdens de huidige zwangerschap of wanneer de bevalling plaatsvond voor 37 weken.

5.8.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om perinatale (verticale) besmetting van zuigelingen te voorkomen, als intermediair om finaal een neonatale infectie tijdens de eerste levensweek (= vroeg neonatale GBS-infecties) met mogelijk ernstige complicaties zoals sepsis, pneumonie,meningitis te vermijden. Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven.

5.8.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.8.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling voornamelijk op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad van 2003 en minder op de NICE richtlijn. Ze verwijzen wel naar één Cochrane systematische review van RCT's uit de NICE-richtlijn van 2008 en de geüpdatete versies hiervan. (82-84)

Het advies van de Hoge Gezondheidsraad is gebaseerd op een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie uit 2002, gefinancierd door de Centers of Disease Control and Prevention. (82, 85)

Resultaten

DM adviseert universele GBS-screening bij zwangere vrouwen (35–37 weken), in tegenstelling tot de NICE-richtlijn, die routinematige screening niet aanbeveelt. DM baseert zich echter ook op een Cochrane systematische review van RCT's die uit de NICE-richtlijn van 2008 komt. Deze stelt dat IAP geen significant effect heeft op neonatale sterfte (OR 0,12; 95% BI 0,01–2,0), maar wel op neonatale kolonisatie (OR 0,10; 95% BI 0,07–0,14) en neonatale GBS-infectie (OR 0,17; 95% BI 0,07–0,39). (10, 84)

Een update (2009) van deze review identificeerde geen studies die screening versus geen screening of verschillende screeningsmethoden vergelijken. De berekeningen van de effectiviteit zijn gebaseerd op observationele studies met een hoog risico op bias. IAP lijkt vroege neonatale GBS-infectie te reduceren in vergelijking met geen behandeling (RR 0,17; 95% BI 0,04–0,74; ARR −0,04; NNT 25; I^2=0%). Er was geen significante reductie in algemene mortaliteit of in mortaliteit door GBS of andere infecties. Er wordt geconcludeerd dat er weinig bewijs van goede kwaliteit is om intrapartum antibiotica aan te bevelen om een reductie te bekomen van neonatale ziekte. Verder onderzoek is nodig in verband met effectiviteit en kosteneffectiviteit van antenatale screening voor GBS. (83)

De Amerikaanse retrospectieve cohortstudie waarop de Hoge Gezondheidsraad zich baseert, vergelijkt screening-based met risk-based benadering, waarbij de screening-based benadering 50% effectiever zou zijn in de preventie van perinatale GBS-infecties. (85)

DM stelt dat een vaginale en anorectale wisser tussen 35 en 37 weken zwangerschapsduur de hoogste sensitiviteit en specificiteit heeft voor het opsporen van kolonisatie bij de bevalling. De sensitiviteit bedraagt 79–97% voor zelf afgenomen stalen en 82–83% voor door een arts afgenomen stalen, met een positieve kweek als referentiestandaard. (10)

5.8.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

Het KCE voerde zelf een nieuwe systematische review uit, gebaseerd op 19 observationele studies.(11)

Resultaten

KCE adviseert op basis van hun eigen review van observationele studies universele screening naar GBS aan. (11)

De geïncludeerde studies tonen aan dat universele screening geassocieerd is met een lagere incidentie van vroeg beginnende GBS ziekte in vergelijking met geen screening (mediane RR 0,32; 95% BI 0,24–0,43). Daarnaast suggereren twee observationele studies dat universele screening samenhangt met lagere sterftecijfers ten gevolge van vroeg beginnende GBS-sepsis. Het absolute aantal sterfgevallen was echter laag, zelfs in de controlegroep (0,2 per 1.000 pasgeborenen), waardoor de betrouwbaarheid van deze resultaten beperkt blijft. Hoewel de richting van het effect in beide uitkomsten consistent was, is de bewijskracht van zeer lage kwaliteit. (11)

Ondanks deze lage kwaliteit van bewijskracht formuleert KCE een sterke aanbeveling voor de universele GBS-screening. (11)

Deze aanbeveling is gebaseerd op het overwicht van de potentiële voordelen, met name het voorkomen van ernstige neonatale complicaties, tegenover de zeldzame en aanvaardbare nadelige effecten. Daarnaast wordt gebruikgemaakt van een smalspectrum antibioticum waarvoor tot op heden geen penicilline resistentie bij GBS is vastgesteld. De screening wordt goed aanvaard door zwangere vrouwen en is sinds 2004 ingebed in de Belgische klinische praktijk, waardoor ze van mening zijn dat geen bijkomende implementatie maatregelen vereist zijn. (11)

5.8.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.8.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun onderbouwing op een systematische review van RCT's, een Cochrane-review van RCT's en observationele studies. (84-86)

Resultaten

In tegenstelling tot de richtlijnen van DM en het KCE adviseert de NICE-richtlijn geen universele prenatale screening op GBS. NICE stelt dat het bewijs voor zowel de klinische als de kosteneffectiviteit van universele screening onzeker is en benadrukt dat verder onderzoek noodzakelijk blijft. Hoewel GBS zowel zwangere vrouwen als hun pasgeborenen kan infecteren, kan de bacterie ook aanwezig zijn in de genitale en gastro-intestinale tractus van asymptomatische vrouwen, zonder dat dit schade veroorzaakt. (12)

De NICE verwijst onder andere naar dezelfde Amerikaanse retrospectieve cohortstudie uit 2002 waarop de Hoge Gezondheidsraad zich baseert. Zoals eerder vermeld onder deel 5.8.3.1 concludeerde deze studie dat een screening-based benadering 50% effectiever zou zijn dan een risico-gebaseerde strategie voor de preventie van perinatale GBS-infecties. (85)

De Cochrane-review van RCT's naar intrapartale antibiotica bij gekoloniseerde zwangere vrouwen, waarnaar DM ook verwijst, toont aan dat deze behandeling de kolonisatie van zuigelingen door GBS vermindert (OR 0,10; 95% BI 0,07–0,14) en het risico op vroeg beginnende neonatale GBS-infecties

verlaagt (OR 0,17; 95% BI 0,07–0,39). Effecten op neonatale sterfte door infectie blijven echter onzeker (OR 0,12; 95% BI 0,01–2,0). De vijf geïncludeerde RCT's waren allen van slechte kwaliteit. (84)

Een andere systematische review van RCT's suggereert dat intrapartale behandeling het aantal gevallen van vroeg beginnende GBS met 80% kan verminderen. Deze studie onderzocht echter enkel het effect bij hoog-risico situaties zoals bij chorioamnionitis en bij vroegtijdig breken van de vliezen. (86)

5.8.5 Samenvatting onderbouwing

5.8.5.1 Direct bewijs

<u>Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van screening naar GBS en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

Neen, er werd geen direct gerandomiseerd onderzoek gevonden die het effect van screening naar GBS en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekeek.

<u>Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van screening naar GBS en bijhorende behandeling op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?</u>

Ja, de systematische review van observationele studies die KCE-richtlijn zelf uitvoerde, toonde aan dat universele screening geassocieerd is met een lagere incidentie van vroeg beginnende GBS ziekte in vergelijking met geen screening (mediane RR 0,32; 95% BI 0,24–0,43) (zie 5.8.3.2).

5.8.5.2 5.2 Twee-traps bewijs

<u>Performantie screeningstest</u>

Sensitiviteit van vaginale en anorectale wisser tussen 35 en 37 weken zwangerschapsduur, met positieve kweek als referentiestandaard (zie 5.8.3.1):

- 79–97% voor zelf afgenomen stalen
- 82–83% voor door een arts afgenomen stalen

<u>Bewijs effect behandeling bij screen-detected cases</u>

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van deze interventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Ja, een cochrane systematische review van RCT's van lage kwaliteit en met een groot risico op bias, waar zowel de NICE-richtlijn als DM naar verwijzen (zie 5.8.3.1 en 5.8.4.1).

Intrapartale antibiotica bij gekoloniseerde zwangere vrouwen:

- reduceert de kolonisatie van zuigelingen door GBS (OR 0,10; 95% BI 0,07–0,14).
- reduceert het risico op vroeg beginnende neonatale GBS-infecties (OR 0,17; 95% BI 0,07–0,39).
- heeft onzekere effecten op neonatale sterfte (OR 0,12; 95% BI 0,01–2,0).

De geüpdatete Cochrane review gebaseerd op observationele studies toont aan dat IAP vroege neonatale GBS-infectie lijkt te reduceren in vergelijking met geen behandeling (RR 0,17; 95% BI 0,04–0,74; ARR −0,04; NNT 25; I^2=0%). Bij nazicht is dit een berekening uit de oudere RCT's van de jaren '90 waar de eerste versie zich ook op baseert en beschouwen we dit dus als gerandomiseerd onderzoek (zie 5.8.3.1).

5.8.6 Basis risico

De Hoge Gezondheidsraad vermeldt in hun aanbeveling 'Preventie van perinatale groep B streptokokkeninfecties' (HGR.7721) uit 2003 een risico op kolonisatie door GBS bij zwangere vrouwen in België ter hoogte van het rectum en de vagina van 13-25% (epidemiologie cijfers uit de periode 1995 tot 2001). Men vermeldt in dit rapport een incidentie van vroeg neonatale GBS-infecties tussen 0,5 tot 4 gevallen per 1.000 levendgeborenen (zie 5.8.3.1).

5.8.7 NNS

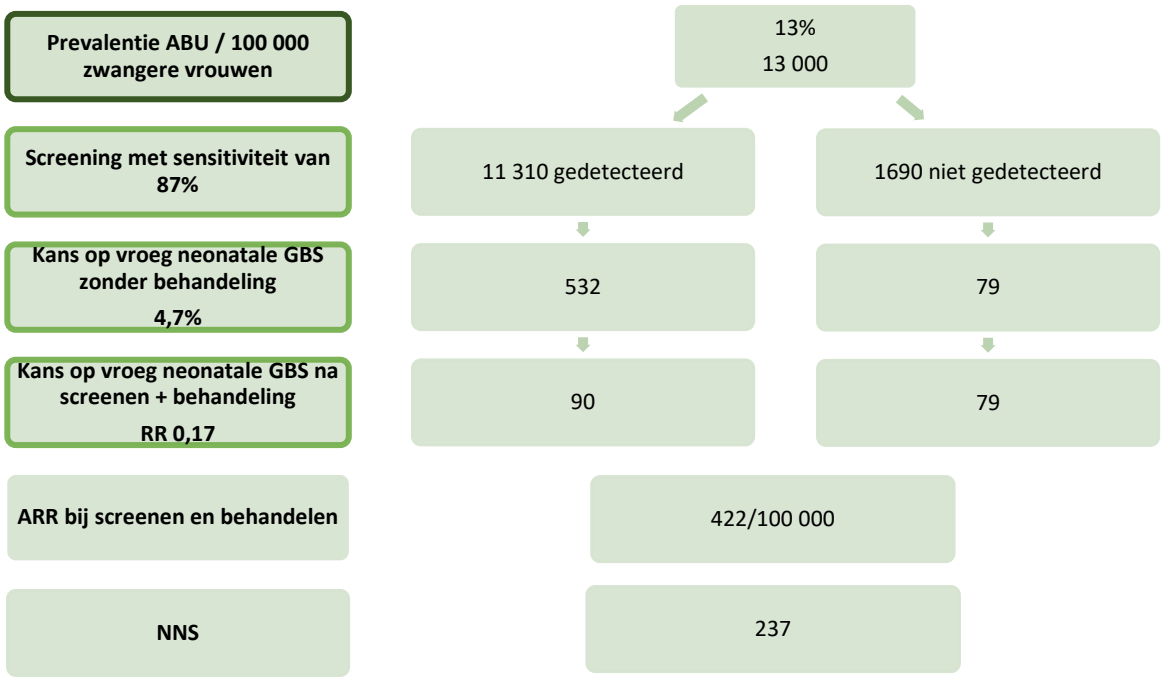
Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screening op GBS tijdens de zwangerschap evalueert. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS/NNT zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren.

DM vermeldt een sensitiviteit van screening door middel van een anorectale wisser die varieerde tussen 79–97% (zie 5.8.3.1). We nemen hiervan het rekenkundig gemiddelde (87%) voor de berekeningen. Indien we uitgaan van een hogere sensitiviteit zou de NNS in werkelijkheid lager liggen, het omgekeerde geldt bij een lagere sensitiviteit.

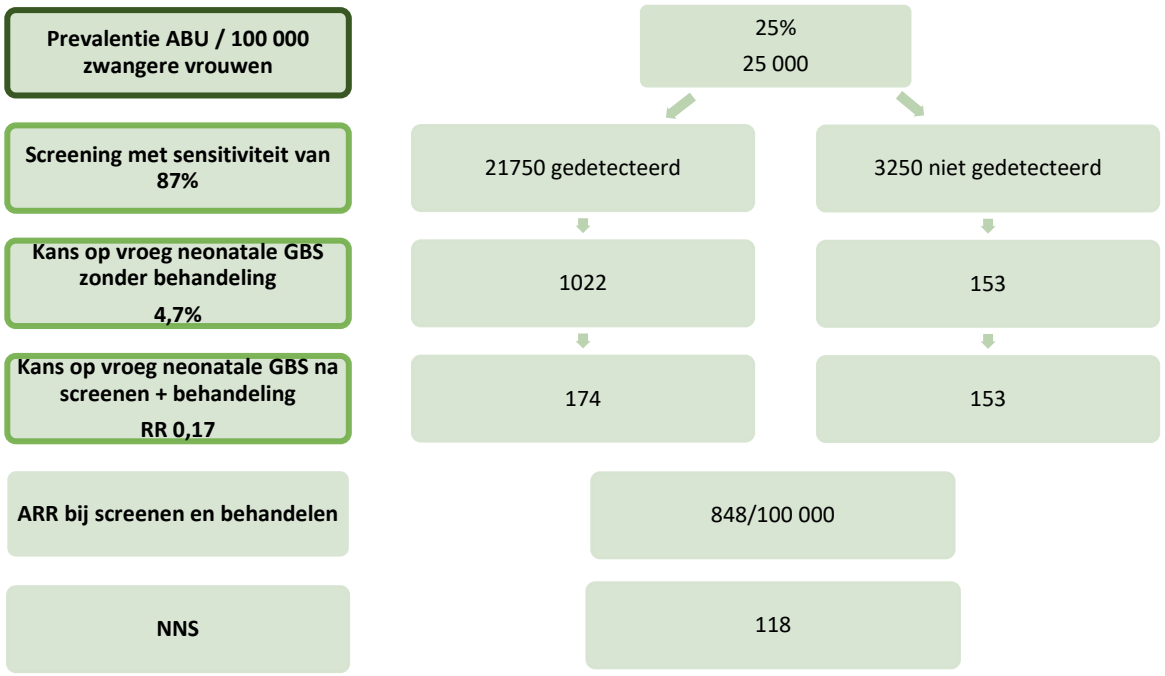
Gezien de brede spreiding in het basisrisico (13–25%) gerapporteerd door de Hoge Gezondheidsraad (zie 5.8.6) werd de berekening uitgevoerd voor beide uitersten. De werkelijke NNS zal vermoedelijk ergens tussenin liggen.

Het cijfermateriaal voor de kans op een neonatale GBS infectie en RR werd gehaald uit de geüpdatete Cochrane review van Ohlsson et al. uit 2009, waarbij er bij IAP ten opzichte van geen behandeling een RR van 0,17 voor vroege neonatale GBS-infectie wordt vermeld (zie 5.8.3.1). Vanuit het cijfermateriaal dat in deze studie wordt voorzien over de vergelijking tussen toediening van IAP ten opzichte van de controlegroep (placebo), berekenen we zelf een risico op vroeg neonatale GBS infectie bij zwangere vrouwen die geen behandeling kregen van 4,7%. Deze review vermeldt zelf een NNT van 25.

NNS bij een laag basisrisico op GBS (13%)



NNS bij een hoger basisrisico op GBS (25%)



5.8.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Perfor-mantie screening	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNS
Screening naar GBS middels een vaginale en rectale wisser bij alle zwangere vrouwen tussen de 35e en 37e week Toedienen van intrapartale antibiotica bij een positieve screening.	Geen RCT's Systematische review van observatio-nele studies (RR 0,32)	Sensitivi-teit 79-97%	Meerdere RCT's Kwaliteit van bewijs wordt beschreven als laag.	Bij toedienen van IAP bij GBS infectie: 83% reductie in vroege neonatale GBS-infectie (RR 0,17)	0,42%-0,85%	118 tot 237

5.8.9 Bespreking

Er bestaat een discrepantie tussen internationale en nationale richtlijnen met betrekking tot de screening naar GBS. Zowel DM als KCE bevelen universele GBS-screening aan, terwijl de NICE richtlijn dit niet doet. Opvallend is dat DM zich gedeeltelijk baseert op dezelfde Cochrane systematische review als de NICE-richtlijn. De kwaliteit van de RCT's van deze review wordt door de auteurs zelf als laag beoordeeld.

Daarnaast wordt in de richtlijn van DM beschreven dat er onvoldoende bewijs van hoge kwaliteit bestaat om IAP aan te bevelen met als doel neonatale ziekte te reduceren, en dat bijkomend onderzoek naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van antenatale GBS-screening noodzakelijk is. Hiervoor baseert men zich ook op de conclusie van de auteurs van de Cochrane review. Desondanks wordt screening aanbevolen.

Het KCE formuleert eveneens een sterke aanbeveling voor universele screening ondanks de lage bewijskracht. Deze aanbeveling wordt gemotiveerd door een gunstige balans tussen potentiële voordelen, zoals het voorkomen van ernstige neonatale complicaties en de beperkte nadelen. Daarnaast wordt gewezen op het gebruik van smalspectrum antibiotica, waarvoor tot op heden geen penicillineresistentie bij GBS is vastgesteld, alsook de ervaring van de leden van de GDG dat deze screening goed wordt aanvaard door zwangere vrouwen en ten slotte de reeds bestaande brede implementatie in de Belgische klinische praktijk.

De NICE-richtlijn daarentegen onthoudt zich van een aanbeveling tot universele screening, en dit op basis van hetzelfde bewijs waarnaar DM verwijst. Ze bespreken ook nog een andere systematische review van RCT's die weliswaar een reductie van ongeveer 80% toont in vroeg optredende neonatale GBS-infecties door intrapartum antibioticaprofylaxe, maar deze bevindingen zijn gebaseerd op studies bij populaties met een hoog risico, zoals bij chorioamnionitis of vroegtijdig gebroken vliezen. Deze resultaten zijn bijgevolg niet rechtstreeks extrapoleerbaar naar een algemene screening bij alle zwangere vrouwen. (12)

Ten slotte valt op dat het KCE zich in deze context niet baseert op de APCG, hoewel deze vaak als referentie dienen. In de APCG uit 2014 wordt GBS-screening bovendien niet expliciet besproken, wat de discrepantie tussen nationale en internationale aanbevelingen verder onderstreept.

Daarnaast dient opgemerkt te worden dat, op basis van gegevens van de geüpdatete Cochrane review van Ohlsson et al. uit 2009, het aantal vroeg neonatale GBS infecties tussen de 661 en de 1175 per 100 000 zwangere vrouwen zou liggen. Dit is een veel hoger dan het cijfer van 0,5-4 per 1000 levend geborenen met vroeg neonatale GBS levend geborenen die de Hoge Gezondheidsraad in hun aanbevelingen van 2003 rapporteert.

5.9 Zwangerschapsdiabetes

5.9.1 Interventie

DM beveelt aan om alle zwangere vrouwen zonder gekende diabetes te screenen op zwangerschapsdiabetes met een GCT met 50 g glucose rond 24 weken zwangerschap. Bij een afwijkend resultaat (glucosewaarde > 140mg/dl) moet dit bevestigd worden met een diagnostische OGTT, hetzij een 3-uurtest met 100 g glucose of een 2-uurtest met 75 g glucose. DM beveelt aan om zwangeren met een afwijkende OGTT te verwijzen naar de endocrinoloog.

KCE beveelt aan om zwangere vrouwen met één of meerdere risicofactoren te screenen tussen 24 en 28 weken met een GCT. Voor vrouwen zonder risicofactoren kan screening overwogen worden.

5.9.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om vroegtijdig zwangere vrouwen op te sporen met zwangerschapsdiabetes zodat deze vrouwen behandeld kunnen worden en om zo maternale en perinatale complicaties te kunnen vermijden. Dit wordt door DM zo beschreven. KCE beschrijft geen duidelijk gezondheidsdoel.

5.9.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.9.3.1 DM 2015

<u>Wetenschappelijke onderbouwing</u>

DM baseert zich voor hun aanbeveling op een prospectieve cohortstudie “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes” (HAPO-studie), een RCT “Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women” (ACHOIS- studie), een consensus van de Vlaamse Diabetes Vereniging (VDV), de VVOG en van de leden van DM (VDV-VVOG-DM consensus) uit 2012, een Cochrane systematische review van RCT’s en een kosten-effectiviteitsanalyse. (87-91)

<u>Resultaten</u>

DM raadt aan om bij alle vrouwen te screenen op zwangerschapsdiabetes. (10)

Hyperglycemie tijdens de zwangerschap leidt tot een verhoogde glucose overdracht naar de foetus, wat kan resulteren in foetaal hyperinsulinisme. Op korte termijn verhoogt zwangerschapsdiabetes bij de moeder het risico op zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en polyhydramnion. Voor de pasgeborene gaat dit gepaard met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, hyperbilirubinemie, hypocalcemie, respiratoir distresssyndroom en polycytemie. (10)

De HAPO-studie, een prospectieve cohortstudie, bracht data van 25 505 zwangere vrouwen van 15 centra uit 9 landen samen. De zwangere vrouwen in de studie ondergingen een OGTT tussen 24 en 32 weken zwangerschap. Primaire uitkomsten in deze studie waren macrosomie, primaire keizersnede, neonatale hypoglycemie en serum C-peptide gehalte in navelstrengbloed boven 90 percentiel. Secundaire uitkomsten waren zwangerschapsduur van minder 37 weken, schouderdystocie of letsel bij de geboorte, opname op neonatale intensive care unit (NICU), hyperbilirubinemie en pre-eclampsie. (90)

De studie toont een sterk en continu verband tussen maternale glycemiewaarden en primaire uitkomsten macrosomie en foetaal hyperinsulinisme. Daarnaast werden zwakkere maar significante associaties gevonden tussen de glucosewaarden en primaire keizersnede of neonatale glycemie. Tot slot bleek er ook een verband te bestaan tussen de maternale glycemie en alle vijf secundaire uitkomsten, waarbij pre-eclampsie het meest uitgesproken naar voren kwam. Dit gaf aanleiding tot het aanbevelen op basis van consensus van screening bij elke zwangere en niet op basis van risicofactoren alleen. (90)

De RCT (ACHOIS-studie) levert sterk bewijs dat de behandeling van diabetes die tijdens de zwangerschap ontstaat, het aantal ernstige perinatale complicaties en het aantal inducties significant vermindert in vergelijking met standaardzorg. In de studie werden ongeveer 1000 vrouwen met gestoorde OGTT gerandomiseerd naar een behandelingsgroep (n=490) en een controlegroep met gewone zorg (n=510). De frequentie van ernstige perinatale complicaties was significant lager in de behandelingsgroep (1% versus 4%; p=0,01). Ze berekenden een NNT van 34 om één ernstige perinatale complicatie te voorkomen. (88)

DM vermeldt dat in 2008 de International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) tot een consensus gekomen zijn, waarin ze aanbevelen om bij alle zwangere vrouwen, en zeker bij hoogrisicopatiënten, prenataal of bij het eerste zwangerschapsconsult, de nuchtere glycemie te bepalen. Vervolgens raden zij screening aan met de OGTT bij elke zwangere zonder gekende diabetes tussen 24 en 28 weken aan. (10)

DM besluit echter enkel te screenen naar nuchtere glycemie prenataal of op een eerste zwangerschapsconsult indien de vrouw één of meerdere risicofactoren heeft, en dus niet bij alle zwangere vrouwen. (10)

Internationaal groeit het debat om de tweestappenmethode te verlaten en meteen een OGTT toe te passen. Volgens de kosten-effectiviteitsstudie van Nicholson et al. blijkt de GCT voorlopig echter de meest kosteneffectieve optie. De test is minder tijdrovend, aangezien de patiënt niet nuchter hoeft te zijn en slechts één uur hoeft te wachten. (91) Tot op heden is er onvoldoende bewijs om één specifieke test als standaard voor screening of diagnose naar voren te schuiven. De VDV-VVOG–DM-consensus blijft daarom de tweestappenmethode hanteren. Een belangrijke reden die ze hiervoor aanhalen is de nood aan bijkomende gegevens over de kosteneffectiviteit, zeker in populaties zoals in Vlaanderen, waar de prevalentie van zwangerschapsdiabetes relatief laag is. (87)

De Cochrane review van RCT's uit 2011 concludeerde dat er onvoldoende bewijs is om een welbepaalde strategie te adviseren als de beste om zwangerschapsdiabetes op te sporen. (89)

5.9.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de HAPO-studie, drie artikels en observationele studies. (90, 92-99)

Resultaten

Op basis van drie artikels die de HAPO studie en de IADPSG-aanbevelingen bespreken, concludeert de KCE-richtlijn dat er nog steeds weinig overeenstemming bestaat over de optimale diagnostische strategie voor zwangerschapsdiabetes. Dit betreft zowel de doelgroep van screening (universeel versus selectief), de wijze van screening, als de glycemische drempelwaarden waarop behandeling aangewezen is. (93, 95, 98)

Verschillende observationele studies onderzochten de sensitiviteit en specificiteit van verschillende glycemische drempelwaarden bij de GCT. Ze maken daarbij ook een onderscheid tussen vrouwen met een laag risico op zwangerschapsdiabetes, en diegenen met een hoog risico. (92, 94, 96, 97, 99)

Voor de drempelwaarde van 140mg/dl één uur na het toedienen van 50g glucose bij vrouwen met laag risico op zwangerschapsdiabetes bedraagt de sensitiviteit 58 (95% BI 37-77%) - 77%(95% BI 46-95%)en de specificiteit van 87% (95% BI 82-30%) - 91% (95% BI 88-93%). Voor diegenen met een hoog risico op zwangerschapsdiabetes bedroeg de sensitiviteit 87% (95% BI 66-97%) -90% (95% BI 79-96%) en de specificiteit 61% (95% BI 55-66%)-87% (95% BI 83-90%). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit. (92, 94, 96, 97, 99)

De KCE-richtlijn concludeert dat bij zwangere vrouwen met een laag risico op zwangerschapsdiabetes een afkapwaarde van 140 mg/dl voor GCT een beperkte sensitiviteit heeft, maar een relatief betere specificiteit. Dit suggereert dat de test eerder geschikt is als een rule-in test dan als een rule-out test. Bij zwangere vrouwen met een hoog risico op zwangerschapsdiabetes lijkt er daarentegen weinig verschil te bestaan tussen afkapwaarden van 130, 135 en 140 mg/dl wat betreft sensitiviteit en specificiteit. Het gebruik van lagere of meerdere drempelwaarden kan de sensitiviteit wel verhogen, maar gaat gepaard met een afname van de specificiteit. (12)

De KCE-richtlijn verwijst niet naar studies die de effectiviteit van interventie nagaan. (12)

5.9.4 Samenvatting onderbouwing

5.9.4.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screenen op klinisch relevante uitkomsten bekeken.

5.9.4.2 Tweetraps bewijs

Performantie testing

Observationele studies van lage kwaliteit beschrijven volgende cijfers voor de sensitiviteit en specificiteit voor de drempelwaarde van 140mg/dl één uur na het toedienen van 50g (zie 5.9.3.1):

- Voor vrouwen met een laag risico op zwangerschapsdiabetes: sensitiviteit van 58-77%, specificiteit 87-91%
- Voor vrouwen met een hoog risico op zwangerschapsdiabetes: sensitiviteit van 87 - 90% en specificiteit van 61-87%

Bewijs van interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van de interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

De ACHOIS-studie, een RCT, levert sterk bewijs dat de behandeling van diabetes die tijdens de zwangerschap ontstaat, het aantal ernstige perinatale complicaties en het aantal inducties significant

vermindert in vergelijking met standaardzorg. De frequentie van ernstige perinatale complicaties was significant lager in de behandelingsgroep (1% versus 4%; p=0,01). Ze berekenden een NNT van 34 om één ernstige perinatale complicatie te voorkomen (zie 5.9.3.1).

5.9.5 Basis risico

DM vermeldt in hun richtlijn dat de prevalentie van zwangerschapsdiabetes tussen de 3 en 14% wordt geschat. Dit lijkt gebaseerd te zijn op internationale cijfers en dus niet helemaal representatief voor de Belgische context. Volgens cijfers van het studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) werd bij 9,3 % van de moeders in Vlaanderen pregestationele of gestationele diabetes vastgesteld. (100) Dit is een sterke stijging ten opzichte van de cijfers van het SPE die in de richtlijn van DM worden vermeld, namelijk 3,3% van de zwangere vrouwen in 2013. (101) Over zwangerschapsdiabetes alleen vermeldt men geen cijfers.

Volgens de cijfers uit de ACHOIS-studie waarop DM zich baseert, is het risico op ernstige perinatale complicaties zonder behandeling bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes 4% (zie 5.9.3.1).

5.9.6 NNS en NNT

Er is geen onderzoek dat rechtstreeks het effect van screenen naar zwangerschapsdiabetes op maternale en neonatale uitkomsten onderzoekt. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS zijn bijgevolg een simulatie.

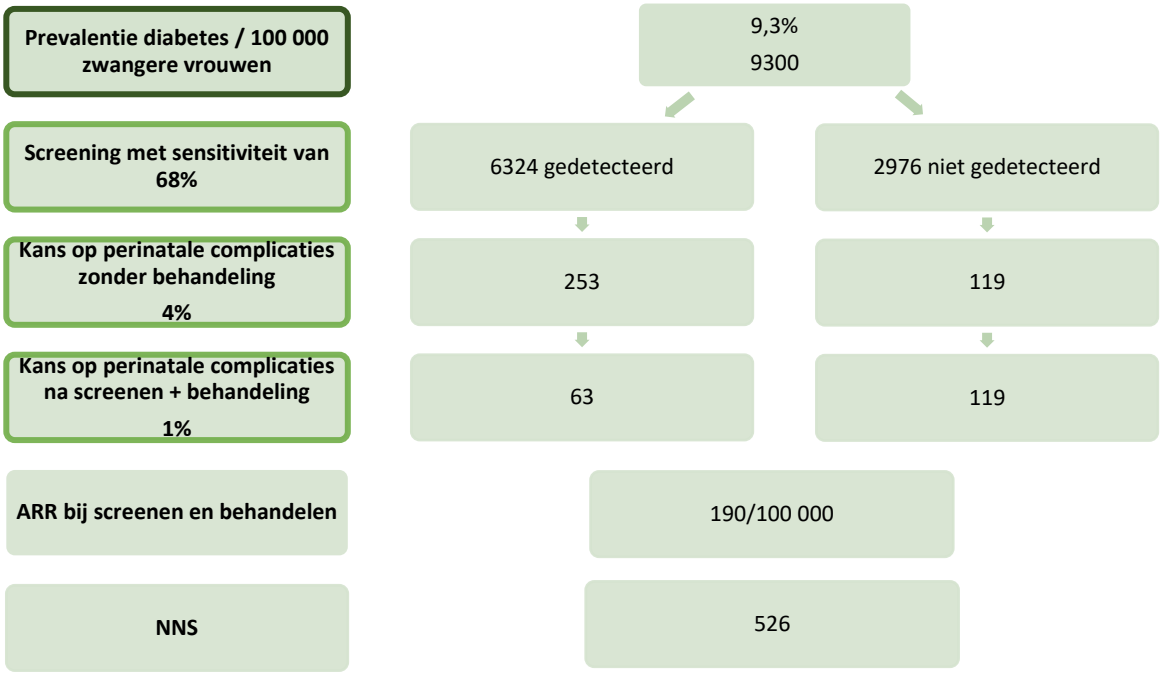
De sensitiviteit van de screening met een 50 gr GCT (drempelwaarde > 140 mg/dl) varieert van 58-77% bij laag risicogroepen tot 87-90% bij groepen met een hoog risico op zwangerschapsdiabetes (zie 5.9.3.2). Na een positieve GCT wordt een OGTT aanbevolen, hiervan vonden we echter geen sensitiviteit terug in de studies. Voor de berekening van de NNS slaan we aldus deze stap over (waardoor wellicht meer vals-positieven aanwezig blijven in de behandelgroep).

Voor het basisrisico gaan we uit van de meest recente cijfers in Vlaanderen van het SPE (zie 5.9.5), namelijk 9,3% van de zwangere vrouwen. Belangrijk is te vermelden dat dit cijfer zowel de pregestationele als gestationele diabetes samen telt, dus in werkelijkheid zal het basisrisico wat lager liggen.

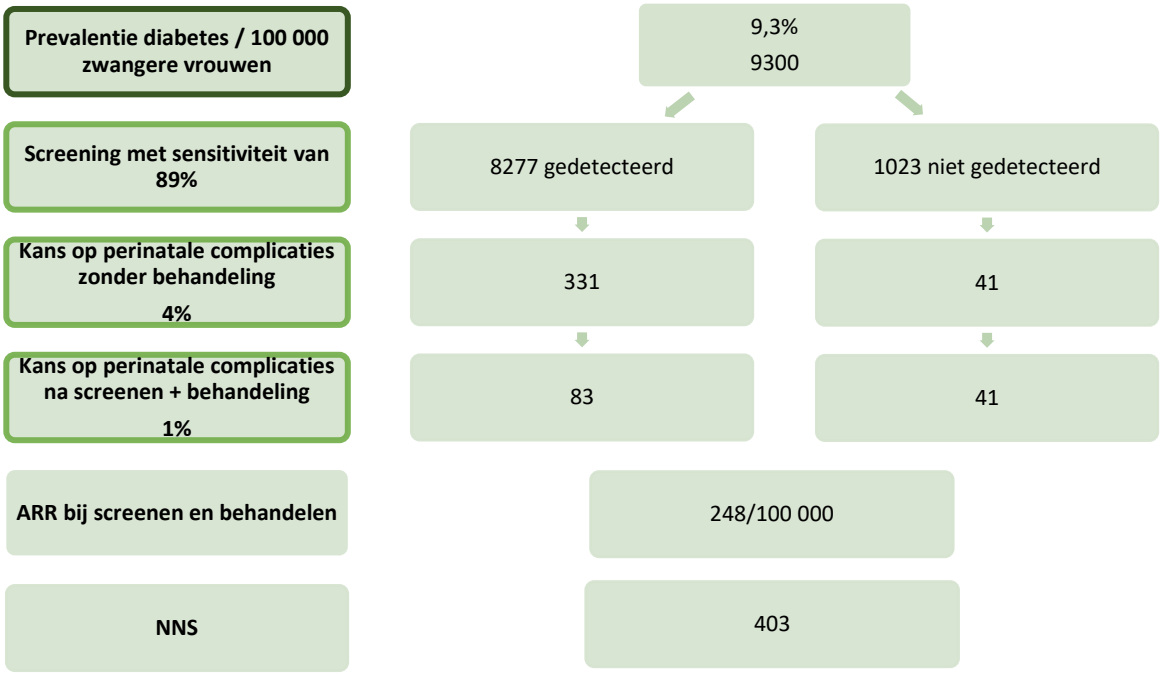
Voor het risico op perinatale complicaties zonder en met behandeling van zwangerschapsdiabetes gaan we uit van het cijfermateriaal uit de resultaten van de ACHOIS-studie (zie 5.9.3.1), namelijk 4% en 1% respectievelijk. Deze studie vermeldt zelf een NNT van 34.

We stellen voor om de NNS afzonderlijk te berekenen voor vrouwen met een laag risico en een hoog risico op diabetes. Bij de vrouwen met een laag risico gaan we uit van een basisrisico van 9,3% en een sensitiviteit van screening van 68% (op basis van het gemiddelde). Op dezelfde manier gaan we voor de groep met een hoog risico op zwangerschapsdiabetes uit van een basisrisico van 9,3% en een sensitiviteit van 89%. De werkelijke NNS zal wellicht ergens tussen deze uitersten variëren.

Laag risico op zwangerschapsdiabetes (basisrisico 9,3%- sens screening 68%)



Hoog risico op zwangerschapsdiabetes (basisrisico 9,3% - sens screening 89%)



5.9.7 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Performantie screening	Bewijs inter-ventie	Effect interventie	ARR	NNS en NNT
Screening naar zwangerschaps-diabetes middels GCT. Zo positieve GCT, OGTT ter bevestiging. Bij positieve screening, gepaste behandeling instellen.	Niet beschik-baar	Voor de drempelwaarde 140mg/dl bij de GCT: Sensitiviteit: 58-77% (lage voorafkans) 87-90% (hoge voorafkans) Specificiteit: 87-91% (lage voorafkans) 61-87% (hoge voorafkans)	1 RCT	Effect behandeling op ernstige perinatale complicaties: Vermindering van prevalentie van 4% naar 1% Effect behandeling op aantal inducties: Vermindering t.o.v. standaardzorg	0,190% - 0,248%	NNS: 526 (hoge voorafkans) 403 (lage voorafkans) NNT: 34

5.9.8 Bespreking

Zwangerschapsdiabetes gaat gepaard met een verhoogd risico op ernstige perinatale en zwangerschapscomplicaties. Resultaten uit observationeel onderzoek (de HAPO-studie) tonen dat er een continu verband is tussen de maternale glycemie en perinatale complicaties. Op basis van gerandomiseerd onderzoek uit de ACHOIS-studie blijkt dat behandeling het risico op ernstige perinatale complicaties vermindert.

DM en KCE bevelen beiden screening bij alle zwangere vrouwen aan. Opvallend hierbij is dat DM zich hiervoor niet baseert op de NICE-richtlijnen (zoals dat wel het geval is voor veel andere aanbevelingen), welke universele screening niet aanraden. De NICE-richtlijn uit 2008 stelt dat er onvoldoende bewijs is dat universele screening onderbouwt en dat er ook geen consensus is over de ideale manier van screening. Ze baseren zich hiervoor op resultaten uit verschillende internationale observationele en interventionele studies (waaronder RCT's) die verschillende screeningsmethodes onderzochten, welke heel heterogeen zijn. Daarnaast vermelden ze ook de mentale en praktische belasting van de zwangere vrouw met deze testing; zo is een OGTT bijvoorbeeld een redelijk tijdsintensieve en logistiek belastende test voor de zwangere vrouw. Daarnaast is er enig bewijs dat de vaststelling van een afwijkende glycemie een negatieve impact heeft op de eigen perceptie van de zwangere vrouw van diens gezondheid. Zij raden aan om enkel te screenen bij zwangere vrouwen met risicofactoren (bv. BMI > 30 kg/m², familiale voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes). Ook de meer recente update van de NICE-richtlijn uit 2024 volgt dit advies. (75) Screening raden ze aan middels een GCT tussen 24 en 28 weken zwangerschap bij vrouwen met risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes. De APCG uit 2014 en de meer recente update uit 2024 geven dezelfde adviezen als NICE-richtlijn op basis van gelijkaardige argumenten en onderbouwing, en hierbij is het ook op te merken dat de KCE-richtlijn zich voor deze aanbeveling niet op de APCG baseert. (102)

DM vermeldt de NICE-richtlijn wel als onderbouwing voor hun aanbeveling om risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes te bevragen en nuchtere glycemie aan het begin van de zwangerschap voornamelijk aan te bevelen aan vrouwen met risicofactoren. Gezien dit advies tot screening dus niet universeel aanbevolen wordt, werd het geëxcludeerd van de besproken aanbevelingen binnen deze thesis.

De cijfers van het SPE tonen echter aan dat diabetes (zowel pregestationeel als gestationeel) steeds vaker voorkomt bij zwangere vrouwen in Vlaanderen. DM argumenteert daarbij ook dat vrouwen op steeds latere leeftijd zwanger worden, wat het risico op vooraf bestaande diabetes verhoogt. Deze vaststellingen kunnen een argument zijn om universele screening wel aan te raden (zowel voor de nuchtere glycemiebepaling die nu voornamelijk bij risicofactoren wordt aangeraden als de latere screening op zwangerschapsdiabetes). Dit reflecteert zich ook in de eerder lage NNS die we bij onze berekeningen uitkomen op basis van deze recente cijfers van het SPE. Echter was deze prevalentie op het moment van uitwerking van de richtlijnen van DM en KCE nog een heel stuk lager. DM geeft zelf aan dat er weinig bewijs is voor universele screening op zwangerschapsdiabetes en baseert de wijze van screening voornamelijk op consensus.

Voor de NNS bij onze berekeningen dient ook opgemerkt te worden dat de sensitiviteit van de GCT hiervoor gebaseerd was op cijfermateriaal waarvan KCE zelf aangaf dat het bewijs van zeer lage kwaliteit was. Dit kan een sterke impact hebben op de berekende NNS, gezien andere richtlijnen zoals NICE en ACPG het bewijs rond effect van screening als zeer heterogeen beschouwen. Daarnaast werd ook de OGTT niet in acht genomen bij de berekening van de NNS gezien hiervan geen sensitiviteit werd beschreven in de richtlijnen, wat wellicht leidde tot een hoger aantal vals-positieven en onze berekende NNS ook minder betrouwbaar maakt.

Gezien de duidelijke onderbouwing voor de associatie tussen zwangerschapsdiabetes en ernstige perinatale complicaties en de vermindering van het risico op deze complicaties door behandeling ervan, is het screenen ernaar en de behandeling zo nodig een aanbeveling die niet in twijfelt dient te worden getrokken. Echter zou het wel een grote meerwaarde zijn om sterker bewijs te hebben rond wijze van screening en de doelpopulatie (alle vrouwen of enkel vrouwen met een verhoogd risico). Bij het bepalen van een goede screeningsmethode is het ook belangrijk aandacht te hebben voor de praktische belasting van de screening.

5.10 BMI en gewicht

5.10.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om de BMI bij alle zwangere vrouwen tijdens het eerste consult te bepalen. Vervolgens beveelt DM aan om enkel bij risicozwangerschappen met ondergewicht of obesitas het gewicht verder op te volgen. KCE beveelt aan om het gewicht van elke zwangere vrouw regelmatig op te volgen.

Noch DM, noch KCE beschrijven welke handelingen er vervolgens dienen te gebeuren bij het vaststellen van over- of ondergewicht.

5.10.2 Gezondheidsdoel

Het doel van deze interventie is het identificeren van obesitas (BMI > 30 kg/m²) en ondergewicht (BMI < 18 kg/m²) om op deze manier risicozwangerschappen te identificeren. Een zwangere vrouw met obesitas heeft een groter risico op zwangerschapsdiabetes, vroeggeboorte en pre-eclampsie. Een zwangere vrouw met ondergewicht heeft een groter risico op vroeggeboorte. Dit wordt door DM beschreven.

5.10.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.10.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijnen van 2008 en op de NICE-update van mei 2013. Daarnaast verwijzen ze ook naar een Cochrane systematische review die geen studies vond ter inclusie, en naar het jaarverslag van het Studiecentrum voor perinatale epidemiologie. (12, 101, 103)

Resultaten

DM adviseert BMI berekening bij het eerste consult en nadien enkel indien het om een risicozwangerschap gaat met ondergewicht of obesitas. Deze screening wordt niet gekoppeld aan een specifieke interventie. (10)

Het jaarverslag zou een sterke link tonen (nog meer dan bij roken) tussen zwaarlijvigheid en extreme prematuriteit (X bron). (101)

Een Cochrane systematische review (X bron)uit 2013 onderzocht antenatale interventies bij obese zwangere vrouwen maar vond geen studies ter inclusie. Bijgevolg kon geen conclusie getrokken worden of gewichtsreductie veilig is of dient aangeraden te worden. (103)

De NICE-update van 2013 werd niet teruggevonden. Vanuit de bronnen van DM zou de NICE-update verwijzen naar vier meta-analyses: Eén op basis van observationele studies en drie op basis van RCT's. Twee meta-analyses bespreken geen klinisch relevante uitkomsten. DM schrijft dat de resultaten uit de nieuwe studies vanuit de NICE-update van mei 2013 geen invloed hadden op de aanbeveling. (10)

Een van de meta-analyses van RCT's (bron X) concludeert dat dieetadvies tijdens de zwangerschap effectief lijkt in het verminderen van de totale gewichtstoename tijdens de zwangerschap en in het beperken van langdurige gewichtsretentie na de bevalling, maar er is tot op heden beperkt bewijs voor bijkomende voordelen voor de gezondheid van zowel moeder als kind. Dieetadviezen hadden namelijk geen significant effect op geboortegewicht, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes en vroeggeboorte. (104)

Een andere meta-analyse van RCT's (bron X) onderzocht verschillende interventies (dieetmaatregelen, fysieke activiteit en een combinatie van beiden) tijdens de zwangerschap op maternaal gewicht en obstetrische uitkomsten. Ze concluderen dat dieet- en leefstijlinterventies tijdens de zwangerschap maternale gewichtstoename reduceren en bijdragen aan betere uitkomsten voor moeder en kind, waarbij dieetmaatregelen het meest effectief lijken. (105)

Interventies (die niet verder gespecifieerd werden) waren geassocieerd met een verminderd risico op pre-eclampsie (RR 0.74, BI 0.60-0.92) en schouderdystocie (RR 0.39, BI 0.22-0.70), maar er was geen significant effect op andere kritisch belangrijk uitkomsten. De bewijskracht was laag tot zeer laag voor belangrijke uitkomsten zoals pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, hypertensie en vroeggeboorte. (105)

We kunnen concluderen dat meta-analyses van RCT's een gunstig effect van leefstijlinterventies vinden gedurende de zwangerschap op gewichtstoename, maar dat ze tegenstrijdige resultaten beschrijven voor klinische uitkomsten voor moeder en kind. Enkel voor pre-eclampsie en schouderdystocie wordt in één meta-analyse een statistisch significante risicoreductie van leefstijlinterventies beschreven. De kwaliteit van dit bewijs wordt echter als laag tot zeer laag omschreven. (105)

5.10.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijnen baseren zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

KCE adviseert om routinematig het gewicht van zwangere vrouwen op te volgen en vervolgens de BMI te berekenen. Echter wordt dit niet gekoppeld aan een specifieke interventie. (11)

Volgens de werkgroep wegen de argumenten voor herhaalde gewichtsmetingen (diagnose van andere oorzaken van gewichtstoename zoals oedeem, effectieve educatieve ondersteuning, goedkoop onderzoek, gebruikelijk in de praktijk) zwaarder dan de argumenten tegen (vrouwen die zich schuldig en gestrest voelen). (11)

5.10.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.10.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn van 2008 baseert zich voor hun aanbeveling op observationele studies uit de jaren negentig.

Resultaten

De NICE-richtlijn van 2008 besluit op basis van oude observationele studies dat hoewel er een verband bestaat tussen maternale gewichtstoename en het geboortegewicht van het kind, dit onvoldoende geschikt blijkt als screeningsinstrument voor het opsporen van kinderen met een laag geboortegewicht. Ze raden echter aan om het gewicht en de lengte van de zwangere vrouw minstens één keer te meten voornamelijk voor epidemiologische data. Ze raden routinematige herhaalde metingen van het maternale gewicht gedurende de zwangerschap af aangezien deze geen aantoonbare meerwaarde hebben en dat dit onnodige ongerustheid kan veroorzaken. Een uitzondering hierop vormt de groep zwangere vrouw bij wie de voedingstoestand bijzondere aandacht vereist. (12)

In de NICE richtlijn van 2008 worden er geen specifieke interventies gekoppeld aan het screenen van gewicht. (12)

5.10.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG uit 2014 baseert zich voor hun aanbeveling op drie systematische reviews van RCT's (bij een van de systematische reviews werden ook niet-gerandomiseerde interventiestudies geïncludeerd), een meta-analyse van RCT's, een RCT en meerdere observationele studies. (106-110)

Resultaten

De APCG adviseert om het BMI te bepalen tijdens het eerste prenatale consult om zo zwangere vrouwen te identificeren die bijkomende zorg nodig hebben tijdens de zwangerschap. De interventie bestaat uit het geven van advies aan zwangere vrouwen over passende gewichtstoename tijdens de zwangerschap, afgestemd op hun BMI. (16)

Observationele studies tonen aan dat zowel een lage als een hoge pre-zwangerschaps-BMI geassocieerd zijn met ongunstige zwangerschapsuitkomsten. Een lage pre-zwangerschaps-BMI is geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte en een verhoogd risico op laag geboortegewicht. Een pre-zwangerschaps-BMI >25 kg/m² (overgewicht) is geassocieerd met een verhoogd risico op doodgeboorte, congenitale afwijkingen (waaronder neurale buisdefecten), vroeggeboorte, laag geboortegewicht, large for gestational age (LGA) en zwangerschapsgerelateerde complicaties zoals zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, postpartum hemorragie en majeure depressieve stoornissen. Obesitas (BMI ≥30 kg/m²) vóór de zwangerschap wordt bijkomend geassocieerd met een verhoogde kans op een keizersnede, problemen met het opstarten van borstvoeding en postpartum gewichtsretentie. (16)

Twee systematische reviews van RCT's en niet-gerandomiseerde interventiestudies concludeerden dat er onvoldoende bewijs is om specifieke interventies aan te bevelen. (106, 109)

De meta-analyse van RCT's toonde echter aan dat fysieke activiteit effectief lijkt te zijn in het verminderen van ongepaste gewichtstoename tijdens de zwangerschap (MD van gewichtstoename tijdens de zwangerschap van -0.61, 95% BI: -1.17, -0.06). (110)

De RCT concludeert dat regelmatig wegen tijdens de zwangerschap effectief was in het verminderen van gewichtstoename bij vrouwen die overgewicht hadden voor de zwangerschap, maar niet bij vrouwen die obees waren voor de zwangerschap (gemiddeld verschil, 0.12 kg/week; 95% BI, 0.03-0.22 kg/week; *P* = 0.01). (107)

De andere systematische review van RCT's concludeert dat een uitgebalanceerde energie-/eiwitsuppletie de foetale groei verbetert en het risico op foetale en neonatale sterfte kan verminderen; echter wordt een hoge eiwit- of uitsluitend eiwitsuppletie niet als nuttig gezien en kan dit schadelijk zijn voor de foetus. (108)

De studies rapporteren geen voordelen of effecten van interventies op perinatale uitkomsten en zwangerschapsgerelateerde complicaties.

5.10.5 Samenvatting onderbouwing

5.10.5.1 Direct bewijs

Er is geen direct bewijs beschikbaar over het effect van screening op over- of ondergewicht bij zwangere vrouwen op klinische perinatale uitkomsten .

5.10.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

Er zijn geen studies gevonden over de performantie van de testing.

Bewijs van interventie:

Beide Belgische richtlijnen bevelen geen interventie aan. De richtlijnen verwijzen echter wel naar onderzoek over interventies.

1. Is er (gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van deze interventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Interventies bij te laag gewicht: geen enkele bron verwijst naar interventies bij zwangere vrouwen met ondergewicht.

Interventies bij te hoog gewicht:

Voor de meeste perinatale klinische uitkomsten wordt geen effect van interventies gevonden. Enkel voor pre-eclampsie en schouderdystocie wordt een statistisch significante risicoreductie van leefstijlinterventies beschreven. Dit betreft gerandomiseerd onderzoek, maar de kwaliteit van dit bewijs wordt als laag tot zeer laag omschreven. De relatieve risicoreducties zijn 0.74 (BI 0.60 - 0.92) voor pre-eclampsie en 0.39 (BI 0.22 - 0.70) voor schouderdystocie (zie 5.10.3.1).

5.10.6 Basis risico

DM vermeldt in hun richtlijn cijfers van het SPE uit 2013 in Vlaanderen, echter zijn er meer recente cijfers van het SPE beschikbaar uit hun jaarrapport van 2024. Volgens deze meest recente cijfers hadden in 2024 51,8% van de zwangere vrouwen een normaal gewicht (BMI 18,5 kg/m² - 24,9 kg/m²), had 3,2% ondergewicht (BMI <18,5 kg/m²), 27,7% overgewicht (BMI 25-29,9 kg/m²) en 17,2% obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²). (100)

De bronnen rapporteren geen cijfers over het risico op negatieve perinatale uitkomsten per BMI-categorie.

5.10.7 NNS

Gezien het gebrek aan informatie over het uitgangsrisico op perinatale complicaties in relatie tot het gewicht van de zwangere vrouw, de tegenstrijdige resultaten van gerandomiseerd onderzoek en het ontbreken van informatie over absolute risico's kan geen NNS berekend worden voor deze screening.

5.10.8 Besluit

Zowel DM als KCE adviseren om het BMI van alle zwangere vrouwen bij het eerste consult te bepalen met als doel zwangere vrouwen met obesitas of ondergewicht en zo risicozwangerschappen te identificeren. Hier wordt geen interventie aan gekoppeld. Hoewel er een correlatie is aangetoond tussen gewicht en ongunstige zwangerschapsuitkomsten, ontbreekt duidelijkheid over welke interventies gevolgd moeten worden bij de vaststelling van afwijkend gewicht. Het beperkte wetenschappelijke onderzoek toont geen effect aan van leefstijlinterventies.

5.10.9 Bespreking

In de onderzochte richtlijnen ontbreekt consensus over de effectiviteit van screening op maternale gewichtstoename en over welke interventies hieraan gekoppeld zouden moeten worden. De Belgische richtlijnen adviseren buiten een goede opvolging geen specifieke interventies aan en geven geen informatie over het verwachte effect van eventuele interventies op gezondheidsuitkomsten. De NICE-richtlijnen concluderen dat, hoewel er een verband bestaat tussen maternale gewichtstoename en het geboortegewicht van het kind, maternale gewichtstoename onvoldoende geschikt is als screeningsinstrument voor het opsporen van laag geboortegewicht. Daarnaast zorgt routinematige bepaling van gewicht en BMI voor ongerustheid bij de vrouw. De APCG raden dan weer wel routinematige bepaling van gewicht aan, ook al geeft dit ongerustheid en is er geen duidelijke interventie aan gekoppeld. Het zijn eerder de complicaties van een te hoog BMI die worden behandeld, zoals onder andere diabetes, hypertensie en pre-eclampsie.

5.11 Bloeddruk en proteïnurie

5.11.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om bij elk prenataal consult de bloeddruk te meten.
Daarnaast bevelen ze aan om bij elke zwangere vrouw de proteïnurie te bepalen.
Hun aanbevelingen verschillen op vlak van timing en methode. DM en de NICE richtlijnen bevelen aan om bij elke prenatale controle de proteïnurie te meten, de KCE richtlijnen enkel op de eerste consultatie en nadien op elke consultatie na 20 weken, en de APCG bevelen dit aan op de eerste consultatie en nadien enkel indien de vrouw risicofactoren heeft voor of klinische indicaties vertoont van pre-eclampsie.

5.11.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om hypertensie en pre-eclampsie tijdig op te sporen en zo evolutie naar eclampsie/ HELPP en geassocieerde morbiditeit en mortaliteit bij de moeder en het kind te voorkomen (Bij de moeder: Retroplacentair hematoom, longoedeem, acute nierinsufficiëntie, cerebrovasculair accident. Bij het kind: Onder andere intra-uteriene groeivertraging, preterme geboorte en zelden doodgeboorte). Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven.

Aangezien zowel het meten van de bloeddruk als het bepalen van de proteïnurie hetzelfde doel beogen, werden ze samengenomen in de analyse.

5.11.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.11.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling voor hypertensie op de NICE-richtlijn van 2008, de NICE hypertension in pregnancy guideline van 2010, een Cochrane systematische review van RCT's en een folia over gebruik van antihypertensiva (voor de Belgische context). (12, 111-113)

Voor hun aanbeveling voor het screenen naar proteïnurie baseert DM zich op de NICE-richtlijn van 2008 en de folia farmacotherapeutica.. (12, 111)

Resultaten

DM beveelt aan om bij elk prenataal consult de bloeddruk te meten en de proteïnurie te bepalen d.m.v. een direct afleesbare dipstickmethode. Hypertensie tijdens de zwangerschap wordt gedefinieerd als een systolische bloeddruk ≥140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥90 mmHg. Significante proteïnurie wordt gedefinieerd als tweemaal 2+ op dipstick met een interval van 4 uur of >300 mg proteïne bij 24-uurs urinecollectie. Vrouwen met hypertensie en/of proteïnurie moeten van dichtbij opgevolgd worden. Deze opvolging gebeurt in tweede lijn. (10)

Op basis van de NICE-richtlijn stelt DM dat hypertensie en proteïnurie geassocieerd zijn met een hogere incidentie op pre-eclampsie (zie 5.11.4.1).
Een Cochrane review van RCT's uit 2011 toont aan dat antihypertensieve behandeling zorgt voor een daling van ernstige hypertensie maar niet op een daling van het risico op pre-eclampsie of op verbetering in neonatale uitkomsten. (112)

5.11.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling voor screening naar hypertensie en proteïnurie op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De APCG stelt dat er onvoldoende bewijs is voor routinematige screening van proteïnurie tijdens de zwangerschap. Systematisch screenen wordt enkel aangeraden bij het eerste prenatale consult en nadien alleen bij vrouwen met risicofactoren of klinische aanwijzingen voor pre-eclampsie (voornamelijk hypertensie). Daarbij wordt benadrukt dat de urine dipstick de minst accurate manier is om echte proteïnurie op te sporen. (16)

Ondanks dat de KCE richtlijnen zich hierop baseren, wijken ze hier toch van af in hun aanbeveling, namelijk screenen naar proteïnurie op eerste consult en nadien ook bij alle zwangere vrouwen na 20 weken zwangerschap. Hun keuze hiervoor is gebaseerd op het belang van vroege detectie van pre-eclampsie en het brede, laagdrempelige gebruik van dipsticks. Ondanks de hoge kans op vals-positieve resultaten is de negatieve voorspellende waarde hoog, waardoor de dipstick geschikt is als

triagemiddel. Bij een positief resultaat blijft een 12- of 24-uurs urinecollectie noodzakelijk als gouden standaard. (11)

5.11.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.11.4.1 NICE 2008

Methodologie en bronnen

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op observationeel onderzoek, een RCT en een case control studie. (114-118)

Resultaten

De NICE-richtlijn beveelt aan om bij elk prenataal consult de bloeddruk en proteïnurie te meten en door te verwijzen naar tweede lijn bij hypertensie en/of significante proteïnurie (>300mg/24u of 2+ proteïnurie op dipstick). (12)

Een Amerikaanse observationele studie uit 1987 toont aan dat zowel de systolische als de diastolische bloeddruk in het eerste trimester significant hoger waren (P < 0,05) bij vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelden dan bij gezonde controlegroepen. Dit verschil bleef bestaan gedurende de volledige zwangerschap en was bovendien nog aanwezig tijdens de controle zes weken na de bevalling (P < 0,025). (115)

Een Amerikaanse RCT uit 1995 onderzocht het effect van een lage dosis aspirine op het voorkomen van pre-eclampsie bij nullipare vrouwen, en bekeek daarnaast welke klinische kenmerken voorspellend zijn voor het ontwikkelen ervan. De studie toonde aan dat hogere systolische en diastolische bloeddruk bij het eerste consult samenhangen met een hogere incidentie van pre-eclampsie (3,8% bij een diastolische bloeddruk < 55 mmHg versus 7,4% bij 70–84 mmHg). De studiepopulatie was echter beperkt tot vrouwen met een initiële bloeddruk ≤ 135/85 mmHg. (116)

Een Noorse case control studie uit 2000 toont aan dat een systolische bloeddruk van ≥130 mmHg, vergeleken met een waarde van <110 mmHg bij de eerste meting gedaan voor 18 weken, significant geassocieerd was met de ontwikkeling van pre-eclampsie later in de zwangerschap (gecorrigeerde OR 3,6; 95% BI 2,0-6,6). De associatie tussen een diastolische bloeddruk van ≥80 mmHg, vergeleken met een waarde van <60 mmHg, was vergelijkbaar maar niet significant (gecorrigeerde OR 1,8; 95% BI 0,7-4,6). (114)

Een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie uit 2000 toonde ook aan dat verhoogde gemiddelde arteriële druk significant geassocieerd was met ernstige pre-eclampsie (RR 3.5, 95% BI 1.7-7.2). (117)

Een Amerikaanse retrospectieve studie uit 1992 onderzocht perinatale uitkomsten bij zwangere vrouwen met een proteïnurie > 500 mg/dag, zonder gekende nierziekte, verminderde nierfunctie of aanwijzingen voor pre-eclampsie op het moment van vaststelling.
De resultaten toonden aan dat 20% van de vrouwen met geïsoleerde proteïnurie pre-eclampsie ontwikkelde, tegenover 58% bij vrouwen met proteïnurie en nierinsufficiëntie en 100% bij vrouwen met proteïnurie en chronische hypertensie. (118)
Op basis van de kwaliteit en precisie van het beschikbare bewijs blijkt geen enkele test duidelijk superieur in het voorspellen of voorkomen van pre-eclampsie. De NICE werkgroep concludeert dat

huidige screeningsmethoden onvoldoende diagnostische waarde hebben voor routinematig gebruik. Daarbij dient screening enkel om vrouwen te identificeren die extra opvolging nodig hebben, aangezien er geen effectieve preventieve interventie beschikbaar is. (12)

De NICE richtlijn toont op basis van verschillende studies een associatie aan tussen hypertensie en/of proteïnurie en pre-eclampsie, maar verwijst niet naar onderzoek waarin het effect van een interventie wordt onderzocht. (12)

5.11.4.2 NICE Hypertension in pregnancy 2019

Wetenschappelijke onderbouwing

In 2019 werd deze richtlijn nogmaals geüpdatet, de vorige versie van 2010 waarop DM zich baseert, werd niet teruggevonden. Deze richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op meerdere evidence reviews van zowel RCT's als observationeel onderzoek. (119)

Resultaten

De evidence review "Interventions for pre-eclampsia" is gebaseerd op 18 RCT's, 1 retrospectieve cohortstudie en 1 Cochrane review van RCT's, en onderzocht verschillende interventies bij zwangere vrouwen met pre-eclampsie. (120)

Een RCT van lage kwaliteit toonde aan dat het toedienen van antihypertensieve medicatie (labetalol) in vergelijking met placebo zorgt voor een klinisch belangrijke daling in het aantal hypertensieve episodes. Andere RCT's van matige tot zeer lage kwaliteit toonde geen significant verschil op verschillende maternale als neonatale uitkomsten tussen de twee groepen.
Meerdere RCT's van zeer lage kwaliteit toonden aan dat er geen significant verschil werd gevonden op neonatale uitkomsten tussen vrouwen bij wie de bevalling onmiddellijk werd ingezet en vrouwen bij wie een afwachtend beleid werd gevolgd. Een RCT van lage kwaliteit toonde aan dat zwangere vrouwen met milde hypertensie met een zwangerschapsduur van 34+0 tot 36+0 minder episodes hadden van ernstige hypertensie bij onmiddellijke bevalling in vergelijking met zwangere vrouwen bij wie een afwachtend beleid werd gevolgd. RCT's van zeer lage kwaliteit vonden geen verschil in incidentie naar eclampsie of HELLP-syndroom of maternale sterfte. Drie RCT's (n = 397, <34 weken) tonen met zeer lage bewijskracht dat onmiddellijke bevalling mogelijk het risico op placenta-abruptie verlaagt t.o.v. expectatief beleid, maar met aanzienlijke onzekerheid (RR 0,42; 95% BI 0,18–1,00). (120)

De evidence review "Evidence review for monitoring gestational hypertension", gebaseerd op 6 RCT's, beschrijft dat voor geen van de onderzochte uitkomsten een significant verschil werd gevonden tussen strikte en minder strikte bloeddrukcontrole tijdens de zwangerschap. Dit gold zowel voor neonatale als maternale uitkomsten. Bij de neonatale uitkomsten ging het om intra-uteriene vruchtdood, neonatale sterfte, small-for-gestational age, zwangerschapsduur bij geboorte, vroeggeboorte (<37 weken) en opname op de neonatale afdeling. Voor de maternale uitkomsten betrof dit ernstige hypertensie, progressie naar pre-eclampsie, placenta-abruptie en wijze van bevalling (keizersnede). De kwaliteit van het bewijs varieerde tussen zeer laag en matig. (121)

Voor de aanbeveling van screenen naar hypertensie en proteïnurie, baseert men zich dus op evidence reviews over een subgroep zwangere vrouwen met hypertensie of pre-eclampsie tijdens de

zwangerschap en neemt men daar de onderbouwing van over. Er is geen onderbouwing voor screening bij de volledige populatie zwangere vrouwen gevonden. Er werden ook geen studies gevonden in verband met de frequentie van bloeddrukmetingen.

5.11.4.3 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich voor hun aanbeveling op drie verschillende richtlijnen rond hypertensie en proteïnurie; een Australische/Nieuw-Zeelandse richtlijn die verwijst naar een Cochrane systematische review, de NICE (2010) Hypertension in Pregnancy (zie 5.11.4.2) en een Canadese richtlijn. (119, 122, 123)

Resultaten

De APCG bevelen aan om bij elk prenataal consult de bloeddruk te meten en om bij elke zwangere vrouw bij het eerste prenatale consult de proteïnurie te bepalen. Na 20 weken dient de proteïnurie enkel bepaald te worden indien de vrouw risicofactoren heeft voor of klinische indicaties vertoont van pre-eclampsie. De proteïnurie dient gemeten te worden door middel van een automatische dipstick meter. Bij een resultaat van 1+ of meer moet dit bevestigd worden met een 24-uurs urinecollectie of PCR. (16)

De Australisch/Nieuw-Zeelandse richtlijn betreffende de aanpak en screening van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, verwijst naar een Cochrane systematische review van RCT's. Er wordt geconcludeerd dat antihypertensieve behandeling het optreden van pre-eclampsie niet voorkomt (RR 0,99; 95% BI 0,84–1,18) en evenmin een significant effect heeft op ongunstige perinatale uitkomsten. Wel blijkt dat behandeling bij vrouwen met milde hypertensie het risico op het ontwikkelen van ernstige hypertensie ongeveer halveert (RR 0,52; 95% BI 0,41–0,64; 24 studies, 2815 vrouwen). Daarnaast werd geen duidelijk effect vastgesteld van antihypertensieve therapie op neonatale sterfte, vroeggeboorte, small for gestational age (SGA), placenta-abruptie, keizersnede of opname op de neonatale afdeling. Bij gebrek aan overtuigend bewijs wordt behandeling van milde tot matige hypertensie (140–160/90–100 mmHg) beschouwd als een te overwegen optie, afhankelijk van de lokale praktijk. Bij bloeddrukwaarden boven deze drempels wordt behandeling echter als noodzakelijk beschouwd. (123)

De Canadese richtlijn over de diagnose, evaluatie en management van hypertensie tijdens de zwangerschap bespreekt voornamelijk hoe de bloeddruk dient gemeten te worden, welke de cut-off waarden zijn, en biedt geen verdere onderbouwing. (123)

5.11.5 Samenvatting onderbouwing

5.11.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screenen op proteïnurie en/of hypertensie op het voorkomen van morbiditeit en/of mortaliteit bij moeder en/of kind ten gevolge van pre-eclampsie onderzoeken.

5.11.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

Bloeddrukmeting:
De richtlijnen geven geen wetenschappelijke informatie weer over de performantie van herhaalde bloeddrukmeting in het vroegtijdig detecteren van asymptomatische (pre)-eclampsie.

Proteïnurie:
De NICE-richtlijn uit 2008 geeft geen wetenschappelijke informatie weer over de performantie van de screening naar proteïnurie.
Uit een systematic review vanuit NICE Hypertension in Pregnancy uit 2019 (5.11.4.2) komen volgende cijfers:

- Visuele dipstick 1+: sensitiviteit 55%, specificiteit 84%
- Geautomatiseerde dipstick 1+: sensitiviteit 82%, specificiteit 81%
- PCR: sensitiviteit 65% - 80%, specificiteit 70 - 95%.

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van interventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Gerandomiseerd onderzoek toont aan dat antihypertensieve behandeling bij zwangere vrouwen met milde hypertensie het risico op het ontwikkelen van ernstige hypertensie ongeveer halveert (RR 0,52; 95% BI 0,41-0,64). Er werd geen significant verschil gevonden tussen strikte versus minder strikte bloeddrukcontrole tijdens de zwangerschap op neonatale en maternale uitkomsten. Antihypertensieve behandeling voorkomt het optreden van pre-eclampsie niet (RR 0,99; 95% BI 0,84-1,18) en heeft evenmin een significant effect op ongunstige perinatale uitkomsten (zie 5.11.4.3). Geen enkele richtlijn voorziet onderbouwing over het effect van vroege interventie bij asymptomatische zwangere vrouwen met proteïnurie ontdekt via screening.

5.11.6 Basis risico

DM vermeldt in hun richtlijn cijfers van het SPE uit 2013 in Vlaanderen, echter zijn er meer recente cijfers van het SPE beschikbaar uit hun jaarrapport van 2024. In dit rapport vermeldt men een prevalentie van hypertensie van 3,3% in 2024 bij zwangere vrouwen in Vlaanderen (bron x). Dit cijfer houdt zowel rekening met de vrouwen met reeds bestaande hypertensie als vrouwen met zwangerschapshypertensie. Er zijn geen cijfergegevens over de prevalentie van zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie specifiek in Vlaanderen. (100, 101)

Er wordt geen prevalentie van proteïnurie vermeld in de richtlijnen.

5.11.7 NNS

Gezien de interventies bij hypertensie, opgepikt door screening, geen effect rapporteren op klinisch relevante uitkomsten kan geen NNS berekend worden voor deze screening. Voor proteïnurie werd geen prevalentie gevonden en daarenboven wordt een positieve screeningstest niet gekoppeld aan specifieke interventies, waardoor ook voor deze screening geen NNS kan worden berekend.

5.11.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Performantie screening	Bewijs inter-ventie	Effect interventie	ARR	NNS
Screening naar hypertensie bij alle zwangere vrouwenen bij elk prenataal consult. Screening naar proteïnurie bij alle zwangere vrouwen op eerste prenatale consult en nadien op tijdstippen verschillend per richtlijn.	Niet beschik-baar	Bloeddruk-meting: niet beschikbaar Proteïnurie: Visuele dipstick 1+: -sens 55% -spec 84% Geautomatiseer-de dipstick 1+: -sens 82%, -spec 81% PCR: -sens 65-80% -spec70-95%	RCT's	Antihypertensieve behandeling: -Vermindering van het risico op het ontwikkelen van ernstige hypertensie bij milde hypertensie (RR 0,52). -Geen significant verschil tussen strikte versus minder strikte bloeddrukcontrole op neonatale en maternale uitkomsten. - Geen vermindering in het voorkomen van pre-eclampsie (RR 0,99) --Geen significant effect op ongunstige perinatale uitkomsten. Proteïnurie: Geen vermelding van onderbouwing door de richtlijnen.	Niet beschik-baar	Niet beschik-baar

De onderbouwing voor bovenstaande richtlijnen bevat geen bewijs van een gunstig effect op perinatale of maternale klinische uitkomsten van screenen op proteïnurie en/of hypertensie. Er bestaat wel onderzoek naar het effect van antihypertensieve behandeling bij vrouwen met reeds aangetoonde hypertensie, maar dit toont geen effect op klinische uitkomsten.

5.11.9 Bespreking

Bloeddrukmeting en bepaling van proteïnurie zijn laagdrempelige, niet invasieve en goedkope onderzoeken dat weinig belasting vormt voor de zwangere vrouw. Er is echter geen wetenschappelijk bewijs dat deze screening tot betere gezondheidsuitkomsten leidt.

De conclusies wijzen er ook op dat screening naar proteïnurie door middel van een urine dipstick weinig diagnostische waarde heeft. Allereerst toont deze screeningsmethode een lage sensitiviteit, waardoor deze niet geschikt is als betrouwbare screeningstool voor het opsporen van pre-eclampsie. Bij een lage sensitiviteit wordt namelijk een aanzienlijk aantal zwangere vrouwen met proteïnurie gemist, wat een marker is van pre-eclampsie. Gezien de ernst en potentiële complicaties van deze aandoening is deze screeningstool dus niet ideaal voor het opsporen hiervan.

Daarbij moet worden benadrukt dat pre-eclampsie in essentie een klinische diagnose is. De aanwezigheid van proteïnurie dient altijd geïnterpreteerd te worden binnen de context van een volledige klinische evaluatie, inclusief symptomen, klinische tekenen en aanvullende onderzoeken. Het geïsoleerd screenen op proteïnurie zonder deze context heeft dan ook een beperkte diagnostische waarde.

Daarnaast leidt routinematige screening naar proteïnurie niet tot een duidelijke, specifieke interventie, buiten dan een meer intensieve follow-up in de tweede lijn. Hoewel proteïnurie frequent voorkomt bij vrouwen met pre-eclampsie, maakt het geen onderscheid tussen vrouwen die wel of geen ongunstige maternale of perinatale uitkomsten zullen ontwikkelen.

Ten slotte is er weinig bewijs voor een optimale frequentie van bloeddrukmetingen tijdens de zwangerschap. Medicamenteuze interventies worden enkel toegepast bij duidelijk verhoogde bloeddrukwaarden, maar strikte versus minder strikte controle lijkt geen invloed te hebben op perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Voor de aanbeveling naar hypertensie baseert de NICE-richtlijn zich op verschillende grondige systematische evidence reviews. Deze zijn echter gebaseerd op een subgroep van zwangere vrouwen met hypertensie, en dus een hogere voorafkans op pre-eclampsie. In deze hoog-risico groep is evenmin een effect aangetoond op klinisch relevante uitkomsten. Zelfs bij vrouwen die reeds pre-eclampsie hebben, toont gerandomiseerd onderzoek van lage kwaliteit geen significant verschil van interventies (zoals antihypertensiva en het inzetten onmiddellijke bevalling) op zwangerschapsuitkomsten. Drie RCT's van zeer lage bewijskracht suggereren wel dat onmiddellijke bevalling mogelijk het risico op placenta-abruptie verlaagt ten opzichte van een afwachtend beleid, maar deze bevinden gaan gepaard met aanzienlijke onzekerheid.

5.12 Anemie

5.12.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om Hb te bepalen in het eerste trimester bij de eerste bloedafname en bij de tweede bloedafname. Beide richtlijnen achten het nuttig om MCV/MCH/MCHC mee te bepalen. DM raadt aan ferritine te bepalen indien Hb <11g/dL. Bij een verlaagd ferritine bij een Hb-waarde < 11 g/dl beveelt DM aan om te behandelen met ijzersuppletie (orale supplementen met

100 tot 105mg elementair ijzer) met een controle van het Hb-gehalte na 4 weken. Hb-waarden <8,5 g/dl moeten oorzakelijk worden geëvalueerd. KCE beveelt een bijkomende bepaling van Hb aan bij het begin van het derde trimester met het oog op de bevalling.

5.12.2 Gezondheidsdoel

Het doel wordt zowel door DM als KCE niet beschreven op basis van harde eindpunten. DM beschrijft dat extreem lage en hoge Hb gehaltes geassocieerd zijn met ongunstige perinatale en foetale uitkomsten.

5.12.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.12.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn uit 2008 en op een Cochrane systematische review van RCT's uit 2007 en diens update uit 2011. (12, 124-125)

Resultaten

DM beveelt aan om elke zwangere vrouw te screenen op anemie ter detectie van zeer lage en hoge Hb-waarden omdat deze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op perinatale morbiditeit. (10)

De Cochrane systematische review van RCT's had als doel het effect van verschillende ijzerbehandelingen op maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit te onderzoeken. Orale ijzersuppletie liet een vermindering zien in de incidentie van anemie (één studie, 125 vrouwen; RR 0,38; 95% BI 0,26–0,55). De geïncludeerde RCT's evalueerden echter geen klinisch relevante uitkomsten. Bovendien wordt de behandeling geassocieerd met frequente bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten en slechte therapietrouw. De studies waren kleinschalig en over het algemeen van slechte methodologische kwaliteit. (124)

De update van deze Cochrane review uit 2011 bracht geen nieuw bewijs aan en concludeerde nog steeds dat er meer onderzoek van betere kwaliteit dient te gebeuren. (125)

5.12.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De KCE-richtlijn raadt aan om elke zwangere vrouw vroeg in de zwangerschap te screenen voor anemie. Naast het bepalen van het hemoglobinegehalte beschrijven ze dat het eveneens nuttig is om de erytrocyten indices (MCV, MCH en MCHC) te meten. Een tweede controle aan het begin van het derde trimester kan overwogen worden. (11)

KCE beschrijft dat de gevolgen van ernstige ferriprieve anemie (Hb < 7g/dl) goed gekend zijn, waaronder een verhoogd risico op hartfalen en een verminderde tolerantie voor bloedverlies tijdens

de bevalling. De impact van minder ernstige anemie blijft daarentegen onduidelijk. Daarnaast vermelden ze ook dat er geen recent bewijs werd gevonden door de APCG met betrekking tot screening op anemie tijdens de zwangerschap. Op basis van expert consensus raadt KCE toch screening aan. (11)

5.12.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.12.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op drie systematische reviews van RCT's en observationele studies. (126-130)

Resultaten

De NICE-richtlijn adviseert om het hemoglobinegehalte te bepalen bij het begin van de zwangerschap en op 28 weken (grenswaarden zijn 11 g/dl bij het begin van de zwangerschap en 10,5 g/dl op 28 weken). Bij afwijkende waarden dient dit verder onderzocht te worden en ijzersuppletie overwogen te worden. (12)

Observationeel onderzoek uit de jaren '90 suggereert dat hemoglobinewaarden tussen 8,5 en 10,5 g/dl mogelijk geassocieerd zijn met een lager risico op laag geboortegewicht en vroeggeboorte, en dus met gunstigere zwangerschapsuitkomsten. Enkel voor extreem lage of zeer hoge hemoglobinewaarden zou enig bewijs bestaan dat deze geassocieerd zijn met ongunstige foetale uitkomsten. (127, 128)

Een systematische review vergeleek ijzersuppletie met placebo en geen ijzersuppletie bij zwanger vrouwen met een normaal hemoglobinegehalte (>10g/dl). Er werd geen bewijs gevonden van enig voor- of nadeel van ijzersuppletie op maternale en foetale gezondheidsuitkomsten. Echter toont één RCT aan dat bij routine ijzersuppletie er een verhoogd risico is op een keizersnede en postpartum bloedtransfusie, maar een verlaagd risico op perinatale mortaliteit. (126)

Een andere systematische review onderzocht het effect van routinematige ijzersuppletie bij zwangere vrouwen met een normale hemoglobinewaarde. Er werden geen voor-of nadelige effecten gevonden van routinematige ijzersuppletie op voorkomen van keizersnede, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, opname op de pediatric intensive care unit (PICU), doodgeboorte en neonatale sterfte. (129)

De derde systematische review onderzocht het effect van verschillende ijzerbehandeling bij zwangere vrouwen met ferriprieve anemie (Hb <11g/dl) op maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit. Dit is dus de enige review die het effect onderzocht bij vrouwen die effectief anemisch zijn. DM verwijst naar een update van deze review. De conclusies zijn dezelfde, namelijk dat er geen effect werd gevonden op klinisch relevante uitkomsten. (130)

5.12.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich voor hun aanbeveling op dezelfde Cochrane systematische review van RCT's als DM (zie 5.12.3.1). (124)

Resultaten

De APCG stelt dat het bepalen van het hemoglobinegehalte toelaat om tijdig een behandeling op te starten wanneer anemie wordt vastgesteld, maar maakt geen concrete aanbeveling rond screenen naar anemie. (16)

Ze concluderen op basis van de Cochrane review dat ijzersuppletie niet routinematig moet aangeraden worden tijdens de zwangerschap. (124)

5.12.5 Samenvatting onderbouwing

5.12.5.1 Direct bewijs

Er is geen direct bewijs beschikbaar over het effect van screenen op anemie met bijbehorende interventie op klinisch relevante uitkomsten.

5.12.5.2 Twee-traps bewijs

Performantie testing

Er worden geen gegevens vermeld in de besproken richtlijnen omtrent de performantie van de screeningstest op het detecteren van klinisch relevante anemie.

Bewijs interventie

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van deze interventie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Een Cochrane systematische review van verschillende RCT's onderzocht het effect van ijzersuppletie bij zwangere vrouwen met anemie. De geïncludeerde RCT's evalueerden geen klinisch relevante uitkomsten (zie 5.12.3.1).

Twee andere Cochrane reviews van RCT's onderzochten het effect van ijzersuppletie versus placebo maar bij vrouwen zonder hemoglobinedaling en leveren dus geen bewijs voor de aanbevolen interventie bij de doelgroep, namelijk anemische zwangere vrouwen (zie 5.12.3.1).

5.12.6 Basis risico

Er werden geen resultaten gevonden rond de prevalentie van anemie bij zwangere vrouwen in Belgische bronnen. De APCG vermelden dat de prevalentie van ferriprieve anemie tijdens de zwangerschap laag is (<20%) in ontwikkelde landen en hoger (35-75%) in ontwikkelingslanden (Afrika, Azië, Zuid-Amerika) en regio's met een lage socio-economische status. Aangezien de prevalentie in ontwikkelde landen wellicht het meest aansluit bij de situatie in België gaan we uit van een prevalentie van <20% in België.

5.12.7 NNS

Aangezien er geen studies werden gevonden die resultaten rapporteren rond het effect van ijzersuppletie op klinisch relevante uitkomsten, kan noch een NNS noch een NNT worden berekend. Er wordt in de richtlijnen wel beschreven dat extreem lage Hb-waarden gekoppeld kunnen zijn aan ongunstige zwangerschapsuitkomsten, maar er worden geen studies vermeld die bewijs leveren dat de aanpak hiervan het risico op deze ongunstige uitkomsten vermindert.

5.12.8 Besluit

Er wordt geen wetenschappelijk bewijs beschreven in de richtlijnen dat het advies om elke vrouw te screenen naar anemie en bij een Hb < 11 g/dl met een laag ferritine te behandelen met ijzersuppletie voldoende onderbouwt.

5.12.9 Bespreking

DM en KCE bevelen beiden aan om te screenen naar anemie. Enkel voor zeer extreem lage of hoge waarden zou er enig bewijs zijn voor een associatie met ongunstige perinatale en foetale uitkomsten. Om dit uit te sluiten is het gezien de weinig invasieve wijze van screenen begrijpelijk het Hb minstens eenmalig te bepalen tijdens de zwangerschap. Echter koppelt DM aan dit advies tot screening ook het advies om bij milde ferriprieve anemie te behandelen met perorale ijzersuppletie, hoewel geen enkele studie aantoont dat dit een positief effect heeft op klinisch relevante uitkomsten. Bovendien is deze behandeling geassocieerd met frequente bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten. Daarnaast wordt er geen duidelijk beleid vermeld over hoe men extreem hoge Hb-waarden verder moet aanpakken in de praktijk.

Verder is het opvallend dat NICE observationeel onderzoek aanhaalt dat hemoglobinewaarden tussen de 8,5 en 10,5 g/dl mogelijk geassocieerd zijn met net gunstigere zwangerschapsuitkomsten. DM vermeldt dit ook in de onderbouwing van hun aanbeveling maar gaat hier verder niet dieper op in.

5.13 Rhesusfactor

5.13.1 Interventie

Beide Belgische richtlijnen bevelen aan om bij de eerste bloedafname de bloedgroep en de Rhesusfactor te bepalen indien niet gekend. Beide richtlijnen bevelen ook aan om altijd irreguliere antistoffen (indirecte coombs) te bepalen.

DM beveelt verder nog aan om indien de screening voor irreguliere antistoffen bij het begin van de zwangerschap negatief is dit opnieuw te bepalen rond 28 weken, onafhankelijk van de Rhesusfactor. DM stelt in de onderbouwing van deze screening dat Rhd-negatieve moeders antenatale en postnatale immunoprofylaxe krijgen aangeboden. Dit bestaat uit 300 microgram anti-D gammaglobulines rond 28 weken en anti-D gammaglobulines na de bevalling. Tot slot beveelt DM aan om in geval van aanwezigheid van irreguliere antistoffen door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum voor verder onderzoek en advies betreffende de verdere opvolging van de zwangerschap.

5.13.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om het risico hemolytische anemie te verminderen en eventuele transfusieproblemen te identificeren. Dit wordt zowel door DM als KCE beschreven. DM geeft aan dat dit vooral gaat over complicaties bij een volgende zwangerschap, KCE verduidelijkt dit niet.

5.13.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.13.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn van 2008 en drie systematische reviews van RCT's. (12, 131-133)

Resultaten

Een RhD-negatieve vrouw kan tijdens de zwangerschap antilichamen ontwikkelen tegen een RhD-positieve foetus, meestal bij de bevalling of soms al in de late zwangerschap. Deze antistoffen geven doorgaans geen problemen in de eerste zwangerschap, maar kunnen in volgende zwangerschappen leiden tot ernstige foetale en neonatale complicaties zoals hemolytische anemie, hyperbilirubinemie, hartfalen en soms intra-uteriene of neonatale dood. DM beveelt aan om de de bloedgroep, de Rhesusfactor en irreguliere antistoffen te bepalen. Bij RhD-negatieve zwangeren wordt standaard anti-D-profylaxe toegediend rond 28 weken en postpartum om Rh-immunisatie te voorkomen. Deze profylaxe is niet nodig als de biologische vader zeker RhD-negatief is. De irreguliere antistoffen dienen een tweede keer bepaald te worden op 28 weken. (10)

Een systematische review uit 2013 van twee RCT's bij RhD-negatieve vrouwen met een matig tot hoog risico op bias concludeert dat het risico op RhD-allo-immunisatie tijdens of kort na de eerste zwangerschap ongeveer 1% bedraagt. Antenatale toediening van 100 µg (500 IE) anti-D bij RhD-negatieve vrouwen in hun eerste zwangerschap verlaagt dit risico tot ongeveer 0,2%, zonder tot nu toe aangetoonde nadelige effecten. Hierdoor zijn er minder vrouwen met RhD-antilichamen in een volgende zwangerschap, al moeten de effecten hiervan nog verder worden bevestigd in goed opgezette RCT's. In België is enkel een standaarddosis van 300 microgram anti-D gammaglobulines (Rhogam®) verkrijgbaar. (131)

Een andere systematische review includeerde slechts één RCT over de toediening van anti-D na een spontaan miskraam. De beschikbare data waren onvoldoende om een evaluatie te maken. De auteurs raden daarom geen routinematige universele toediening van anti-D-immunoglobuline aan en adviseren om te handelen volgens de bestaande nationale richtlijnen. (133)

De derde systematische review van RCT's biedt geen verdere onderbouwing. (132)

5.13.3.2 KCE 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

De KCE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op de APCG uit 2014. (16)

Resultaten

De KCE-richtlijn adviseert om bloedgroep, Rhesusfactor en irreguliere antistoffen te bepalen vroeg in de zwangerschap maar beschrijft verder geen onderbouwing. (11)

5.13.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.13.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE-richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op twee Zweedse observationele studies en een richtlijn uit 1996 van de British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force, waarvan geen volledige tekstversie beschikbaar was. (134-137)

Resultaten

De NICE-richtlijn adviseert om in het begin van de zwangerschap de bloedgroep en RhD-status te bepalen. Verder wordt aanbevolen om niet-gesensibiliseerde RhD-negatieve zwangere vrouwen routinematig antenatale anti-D-profylaxe aan te bieden. Daarnaast moeten alle zwangeren, ongeacht hun RhD-status, in het begin van de zwangerschap en opnieuw rond 28 weken gescreend worden op irreguliere antistoffen door middel van een indirecte Coombs test. Zwangere vrouwen met klinisch relevante irreguliere antistoffen moeten worden doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum voor verdere evaluatie en advies over het verdere antenatale beleid. Bij RhD-negatieve zwangeren kan partneronderzoek overwogen worden om te bepalen of toediening van anti-D-profylaxe noodzakelijk is. (134)

Op basis van bovenvermelde richtlijn beveelt de NICE-richtlijn aan om de irreguliere antistoffen op 28 weken opnieuw te bepalen. Echter vonden twee Zweedse observationele studies (x bron) geen verschil in de detectie van vrouwen met irreguliere antistoffen (positieve indirecte coombs) bij een eenmalige bepaling van de indirecte coombs vroeg in de zwangerschap in vergelijking met twee bepalingen. (137)

Verder geeft de NICE-richtlijn geen wetenschappelijke onderbouwing voor hun aanbeveling.

5.13.4.2 APCG 2014

Wetenschappelijke onderbouwing

De APCG baseert zich voor hun aanbeveling op de richtlijn van de National Blood Authority (NBA) uit 2003. De richtlijn werd ondertussen meermaals geüpdatet. De versie van 2003 werd niet teruggevonden. We bespreken hieronder de versie uit 2024 (meest recente update). (138)

De NBA-richtlijn uit 2024 baseert zich op een systematische review die ze zelf hebben uitgevoerd. (138)

In de KCE richtlijn van 2015 die zich op de APCG baseert wordt geschreven dat de APCG van 2014 zich ook op de NICE-richtlijn van 2008 baseert. Dit wordt echter niet beschreven in de APCG zelf.

Resultaten

In de APCG zelf worden geen resultaten besproken.

Op basis van expert opinies beveelt de NBA-richtlijn uit 2024 aan om bij alle zwangere vrouwen voor 10 weken zwangerschap de bloedgroep, de Rhesusfactor en de aanwezigheid van irreguliere antistoffen te bepalen. Daarnaast dient aan iedere RhD-negatieve vrouw zonder vooraf bestaande anti-D-antistoffen een dosis van 625 IE anti-D-immunoglobuline te worden aangeboden, tenzij met behulp van een niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor foetaal RhD is vastgesteld dat de foetus RhD-negatief is. (138)

De NBA beveelt aan om foetale RhD te bepalen bij alle RhD-negatieve zwangere vrouwen om zo enkel indien de foetus RhD positief is, immunoprofylaxe toe te dienen. Dit is gebaseerd op een systematische review uit 2020 die als doel had RCT's te zoeken die conventionele anti-D-profylaxe vergeleken met NIPT test voor foetale RhD. De review vond geen studies ter inclusie.

De NBA stelt momenteel niet voor om over te stappen naar een eenmalige dosis van 1500 IE Rh D-immunoglobuline. Ze baseren zich hiervoor op een RCT uit 2019 die het verschil in RhD-antistoffen bij vrouwen die één dosis van 1500 IE kregen op 28 weken zwangerschap en vrouwen die twee dosissen van 625 IE kregen op 28 en 34 weken zwangerschap onderzocht. In de groep die twee dosissen kreeg waren RhD-antistoffen significant bij meer vrouwen detecteerbaar (86%), dan bij de groep die 1 dosis kreeg 56%, p<0,001). De NBA stelt dat de zekerheid van het bewijs over de grootte van het effect laag tot zeer laag is. (140)

5.13.5 Samenvatting onderbouwing

5.13.5.1 Direct bewijs

Er werden geen studies gevonden die het effect van screening op rhesusfactor, bloedgroep en irreguliere antistoffen op klinisch relevante eindpunten onderzocht.

5.13.5.2 Twee-trapsbewijs

<u>Performantie testing</u>

De richtlijnen verwijzen niet naar studies over de sensitiviteit en specificiteit van screening.

<u>Bewijs van interventie</u>

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van de interventies op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Twee RCT's met een matig tot hoog risico op bias concluderen dat het risico op RhD-allo-immunisatie tijdens of kort na de eerste zwangerschap ongeveer 1% bedraagt bij RhD-negatieve vrouwen. Antenatale toediening van 100 µg (500 IE) anti-D bij RhD-negatieve vrouwen in hun eerste zwangerschap verlaagt dit risico tot ongeveer 0,2% (zie 5.13.3.1).

5.13.6 Basis risico

Er is geen cijfermateriaal beschikbaar over de prevalentie van een RhD-negatieve status bij zwangere vrouwen in België. De NICE-richtlijn met zwangerschapsaanbevelingen uit 2008 stelt dat 15% van de vrouwen in het algemeen een RhD-negatieve status hebben (bron: NICE). De NICE-richtlijn 'Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are RhD-negative' waar de zwangerschapsrichtlijn van NICE ook naar verwijst vermeldt dat in 2005 10% van alle geboortes RhD-positieve baby's waren geboren uit RhD-negatieve moeders. (141)

DM vermeldt op basis van cijfermateriaal uit de Cochrane review van Crowther et al. een risico op RhD allo-immunisatie van 1% bij RhD-negatieve moeders tijdens of direct na de eerste zwangerschap (zie 5.13.3.1).

5.13.7 NNS

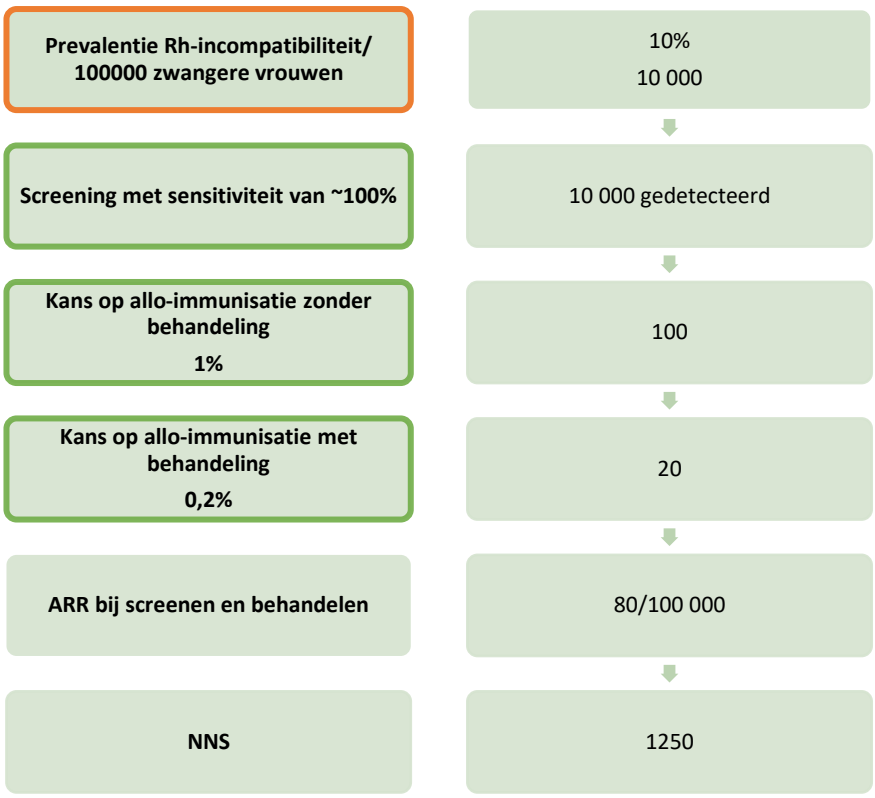
Er is geen direct onderzoek beschikbaar dat het effect van screening op Rhesus incompatibiliteit tussen moeder en kind tijdens de zwangerschap evalueert. De absolute effect-cijfers en de berekende NNS zijn bijgevolg een simulatie. Deze simulatie steunt op verschillende assumpties gebruikmakend van het best beschikbare bewijs waarop de richtlijnen van DM en KCE zich baseren. Voor het basisrisico gaan we uit van het basisrisico vermeldt in de NICE-richtlijn 'Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are RhD-negative', namelijk dat ongeveer 10% van alle geboortes RhD-positieve baby's zijn geboren uit RhD-negatieve moeders (zie 5.13.6).

Voor het risico op allo-immunisatie gaan we uit van 1% zoals vermeld wordt door DM op basis van cijfermateriaal uit een Cochrane review (zie 5.13.3.1). Op basis van diezelfde Cochrane review vermeldt DM dat dit risico wordt verminderd tot ongeveer 0,2% door toediening van 100 µg (500 IE) anti-D antenataal aan RhD-negatieve vrouwen in hun eerste zwangerschap (zie 5.13.3.1).

Er werd geen cijfermateriaal vermeld door de richtlijnen zelf omtrent de sensitiviteit van serologische RhD- en andere irreguliere antistofbepalingen bij de moeder. De NHG-standaard 'Laboratoriumdiagnostiek' vermeldt dat zowel de RhD- als irreguliere antistofbepalingen heel gevoelig zijn. (142) Op basis hiervan gaan we voor onze berekeningen uit van een optimistische sensitiviteit van 100%.

Gezien enkel cijfermateriaal gevonden werd voor allo-immunisatie tijdens of direct na de eerste zwangerschap en niet voor het specifieke gezondheidsdoel van de interventie (namelijk het vermijden van hemolytische anemie en transfusie problemen, voornamelijk in een volgende zwangerschap), berekenen we hier enkel een NNS voor allo-immunisatie.

<u>NNS voor allo-immunisatie</u>



5.13.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs screening	Performantie screening	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNS
Screening op RhD-negativiteit en irreguliere antistoffen op 0 en 28 weken. Toedienen van anti-D gammaglobulines op 28 weken bij RhD-negatieve moeders.	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar in richtlijnen	Systematische review van RCT's met matig tot hoog risico op bias.	Bij antenatale toediening van 100 µg anti-D: Vermindering risico allo-immunisatie tijdens of net na 1e zwangerschap van 1% naar 0,2%	0,08 %	NNS allo-immuni-satie tijdens of net na 1e zwanger-schap: 1250

5.13.9 Bespreking

Er is geen direct bewijs beschikbaar dat de screening op basis van de bepaling van Rhesusfactor en indirecte Coombstest bij de zwangere vrouw onderbouwt. Ook werd geen gerandomiseerd onderzoek gevonden dat de verschillende screeningsmomenten, aanbevolen door DM (namelijk bij het begin van de zwangerschap en op 28 weken), onderbouwt.

Er is wel gerandomiseerd onderzoek dat onderbouwing biedt voor de antenatale toediening van 100 µg (500 IE) anti-D bij RhD-negatieve vrouwen om RhD allo-immunisatie tijdens of direct na de eerste zwangerschap te vermijden. Dit is dus geen gerandomiseerd onderzoek over allo-immunisatie tijdens een volgende zwangerschap noch over het vermijden van hemolytische anemie of transfusieproblemen, het gezondheidsdoel van deze interventie. DM stelt zelf dat er nog RCT's moeten gebeuren van goede kwaliteit om het effect van toediening van anti-D-profylaxe op het aantal complicaties ten gevolge van allo-immunisatie bij volgende zwangerschappen te onderzoeken. Hierbij is het belangrijk te vermelden dat in België enkel een standaarddosis van 300 µg anti-D gammaglobulines (1500 IE) beschikbaar is en niet de onderzochte dosis van 100 µg (500 IE).

De NNS die we berekenden leunde op verschillende assumpties. Het basisrisico op RhD-incompatibiliteit in België was niet bekend. Ook werd de sensitiviteit van de bepaling van irreguliere antistoffen en RhD door middel van bloedafname bij de zwangere vrouw niet besproken in de richtlijnen zelf. De NNS betrof het risico op allo-immunisatie en dus niet een NNS voor het effectieve gezondheidsdoel.

Van de NBA-richtlijn waarop de ACPG zich baseert, werd enkel een recente versie uit 2024 gevonden. In deze richtlijn wordt nieuw gerandomiseerd onderzoek en een nieuwe systematische review aangehaald. Op basis hiervan bevelen ze geen eenmalige antenatale dosis van 1500 IE aan (wat in de richtlijn van DM wel wordt aanbevolen), maar twee antenatale dosissen op 28 weken en 34 weken van 625 IE. Daarnaast haalt men ook het advies aan om antenataal de foetale RhD status te bepalen door middel van een NIPT. Gezien op heden een NIPT in België voor elke zwangere vrouw wordt

terugbetaald en in het merendeel van de zwangerschappen wordt uitgevoerd, is dit een mogelijke piste die kan onderzocht worden bij het schrijven van nieuwe aanbevelingen.

5.14 Griepvaccinatie

5.14.1 Interventie

DM beveelt aan om voor griep te vaccineren tijdens het griepseizoen bij zwangere vrouwen vanaf het tweede trimester van de zwangerschap. KCE geeft geen aanbevelingen omtrent griepvaccinatie in hun richtlijn uit 2015.

5.14.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om complicaties te vermijden bij zwangere vrouwen ten gevolge van een influenza-infectie. DM specificeert verder niet welke complicaties er bedoeld worden, bv. of het gaat over specifieke griep-gerelateerde complicaties (zoals pneumonie, ziekenhuisopname, mortaliteit), of zwangerschapscomplicaties (bv. vroeggeboorte, eclampsie…). Men vermeldt betere uitkomsten voor de baby niet expliciet als een gezondheidsdoel van griepvaccinatie.

5.14.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.14.3.1 DM 2015

Wetenschappelijke onderbouwing

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE-richtlijn van 2008, 1 RCT van Zaman et al. uit Bangladesh, een systematische review van 1 RCT (namelijk dezelfde RCT van Zaman et al.) en observationeel onderzoek, een Cochrane systematische review uit 2014 gebaseerd op observationeel onderzoek, enkele case-control studies waarvan de meeste studies reeds werden geïncludeerd in de eerder vermelde Cochrane review, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) folia farmacotherapeutica vaccinatie tegen influenza bij zwangeren en een advies van de Hoge Gezondheidsraad. (12, 143-148)

Resultaten

In de RCT van Zaman et al. uit 2008 in Bangladesh werden 340 zwangere vrouwen in het derde trimester onderzocht. De interventiegroep (n=172) kreeg een geïnactiveerd influenzavaccin, terwijl de controlegroep (n=168) een 23-valent pneumokokkenvaccin ontving. Het doel was om het effect van maternale vaccinatie op pasgeborenen tot 6 maanden oud te evalueren. Er werden geen resultaten gerapporteerd over zwangerschaps- of griep-gerelateerde complicaties bij zwangere vrouwen, noch over zwangerschapsgerelateerde complicaties bij neonaten. (148)

Er werd wel een effect van vaccinatie op de infectiegraad met influenza gerapporteerd. De effectiviteit van het influenzavaccin tegen alle luchtweginfecties met koorts bij zwangere vrouwen bedroeg 36% (95% BI: 4-57%). (148)

Bij de kinderen van gevaccineerde moeders werden minder laboratorium bevestigde influenza gevallen vastgesteld (6/159) dan in de controlegroep (16/157), wat overeenkomt met een effectiviteit van 63% (BI 95%: 5-85%). (148)

De systematische review van Michiels et al., die onder meer deze RCT includeerde, concludeert dat influenzavaccinatie voordelig kan zijn voor zowel zwangere vrouwen als hun pasgeborenen. Tegelijkertijd benadrukken de auteurs de nood aan bijkomende studies van hoge kwaliteit, met name in meer gematigde klimaatzones. Er werden echter geen uitkomsten gerapporteerd over het effect van influenzavaccinatie tijdens de zwangerschap op zwangerschapsgerelateerde complicaties of ernstige uitkomsten bij zowel moeders als neonaten, zoals mortaliteit of het optreden van pneumonie. (145)

In de Cochrane systematische review, gebaseerd op observationeel onderzoek, werden ook geen resultaten gerapporteerd over zwangerschapsgerelateerde complicaties bij zwangere vrouwen. Bij pasgeborenen werd een lagere incidentie van abortus en neonatale sterfte gezien bij moeders die gevaccineerd waren (ongecorrigeerde gegevens; OR met 95% BI voor abortus en neonatale sterfte zijn respectievelijk 0,60 en 0,55). Over griep gerelateerde complicaties werden eveneens geen gegevens vermeld. Wat betreft ILI leek vaccinatie bij zwangere vrouwen een beperkt beschermend effect te hebben (RR 0,76; 95% BI: 0,65–0,89; NNV 92). Bij pasgeborenen werd geen statistisch significant effect aangetoond voor ILI, maar wel een reductie in laboratorium bevestigde influenza (adjusted RR 0,59; 95% BI: 0,37–0,94; NNV 27). (144)

5.14.3.2 KCE 2015

KCE geeft geen aanbevelingen omtrent griepvaccinatie in hun richtlijn uit 2015.

5.14.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.14.4.1 NICE 2008

Het toedienen van een influenzavaccin wordt niet besproken in de NICE Guideline van 2008 waarop DM zich baseert.

5.14.5 Samenvatting onderbouwing

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van influenzavaccinatie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Neen, de richtlijnen verwijzen niet naar RCT's die het effect van influenza-vaccinatie bij zwangere vrouwen op maternale of neonatale complicaties bekijkt.

2. Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van influenzavaccinatie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Bij observationeel onderzoek werden minder neonatale sterftes en abortussen geobserveerd bij zwangere vrouwen die met seizoensgebonden griepvaccins werden ingeënt (ongecorrigeerde gegevens; OR met 95% BI voor abortus en neonatale sterfte zijn respectievelijk 0,60 en 0,55) (zie 5.14.3.1).

5.14.6 Basis risico

Er wordt geen cijfermateriaal over het basisrisico van complicaties ten gevolge van influenza bij zwangere vrouwen vermeld in de richtlijnen van DM. Ook in andere Belgische bronnen (zoals Sciensano, Hoge Gezondheidsraad) wordt geen cijfermateriaal toegelicht.

5.14.7 NNV

Aangezien er geen studies werden gevonden die het effect van griepvaccinatie op complicaties bij zwangere vrouwen onderzoeken, en er ook geen gegevens beschikbaar zijn over het basisrisico op zwangerschapscomplicaties ten gevolge van een griepinfectie, kan er geen NNV berekend worden voor het voorkomen van maternale complicaties.

De Cochrane review van Demicheli et al. (zie 5.14.3.1) berekende wel een NNV om een griep-episode te voorkomen:

- NNV voor ILI bij zwangere vrouwen: 92 (95% CI 63 to 201)
- NNV voor laboratorisch bevestigde Influenza-infectie in pasgeborenen van gevaccineerde vrouwen: 27 (95% CI 18 to 185)

Dit is gebaseerd op observationele studies met beperkte methodologische kwaliteit, en daarbij zijn de betrouwbaarheidsintervallen zeer breed.

5.14.8 Besluit

Er wordt geen wetenschappelijk bewijs beschreven in de richtlijnen dat het advies om elke zwangere vrouw vanaf het tweede trimester voor griep te vaccineren tijdens het griepseizoen voldoende onderbouwt.

5.14.9 Bespreking

In de aanbeveling van DM werd geen gerandomiseerd of andere kwaliteitsvol onderzoek beschreven naar het effect van influenzavaccinatie op de preventie van specifieke influenza-gerelateerde complicaties of zwangerschapscomplicaties bij zwangere vrouwen. De Cochrane-review van Demicheli et al. rapporteert wel een effect op neonatale uitkomsten (sterfte en abortus). Het globale risico op bias van de geïncludeerde studies werd door de auteurs als onzeker beoordeeld, aangezien de impact ervan op de resultaten moeilijk in te schatten was. Een meer recente systematische review uit 2017, die het effect van influenza-infectie op zwangerschapscomplicaties onderzocht, rapporteert dat er onvoldoende kwaliteitsvolle studies zijn hieromtrent. (144, 149)

De NICE-richtlijn uit 2008 bespreekt influenzavaccinatie tijdens de zwangerschap niet. (12) In de geüpdatete versie van 2021 wordt griepvaccinatie wel aanbevolen voor alle zwangere vrouwen, maar ze verwijzen niet naar onderliggend nieuw bewijs over de effectiviteit van griepvaccinatie bij zwangere vrouwen voor deze aanbeveling. (75)

Er is slechts één RCT in Bangladesh beschreven die het effect van influenzavaccinatie op de infectiegraad met influenza en ILI bij zwangere vrouwen en hun baby's onderzoekt. Deze toont een effectiviteit van 36% (95% BI 4-57%) en 29% (95% BI 7-46%) tegen alle luchtweginfecties met koorts bij zwangere vrouwen en hun kinderen, respectievelijk. Deze studie werd echter verricht in een warmer, meer tropisch klimaat dan dat van België, wat impact heeft op de implementatie en interpretatie van deze resultaten in een Belgische context. Er werd geen data gevonden rond het basisrisico op griep bij zwangere vrouwen in een Belgische context. In internationale studies wordt onderscheid gemaakt tussen data over seizoensgriep en grieppandemieën.

5.15 Kinkhoestvaccinatie

5.15.1 Interventie

DM beveelt het toedienen van kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap aan, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg. De KCE-richtlijn geeft geen aanbevelingen omtrent kinkhoestvaccinatie.

5.15.2 Gezondheidsdoel

Het doel is om jonge zuigelingen van bij de geboorte te beschermen tegen een kinkhoestinfectie en diens mogelijke complicaties (zoals cerebrale schade, subconjunctivale, alveolaire of intracerebrale bloedingen of mortaliteit) door middel van vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap. Vaccinatie tijdens de zwangerschap zorgt voor hoge titers antistoffen die transplacentair naar de foetus worden overgedragen. Dit wordt door DM beschreven.

5.15.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.15.3.1 DM 2015

<u>Wetenschappelijke onderbouwing</u>

DM baseert zich voor hun aanbeveling voornamelijk op een Vlaamse richtlijn infectiebestrijding uit 2014 en daarnaast ook op een advies van de Hoge Gezondheidsraad uit 2014 en Folia Farmacotherapeutica over kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap van het BCFI, waarvan de datum van publicatie niet wordt vermeld. (150, 151)

<u>Resultaten</u>

De Vlaamse richtlijn infectiebestrijding wordt hieronder in de bron-richtlijnen verder besproken.

De Hoge Gezondheidsraad formuleerde een advies om zwangere vrouwen tussen week 24 en 32 van de zwangerschap te vaccineren tegen kinkhoest, ongeacht of de vrouw voorheen reeds een herhalingsinenting kreeg. (150)

Hiervoor verwijst de Hoge Gezondheidsraad naar de aanbevelingen van de Center for Disease Control and Prevention (CDC) uit de VS uit 2012, rond het gebruik van het difterie-tetanus-poliovaccin bij zwangere vrouwen. Verder vermeldt de Hoge Gezondheidsraad geen bronnen. (152)

De aanbeveling van de CDC baseert zich op gepubliceerde, ge-peer-reviewede literatuur en ongepubliceerde data omtrent het vaccineren van zwangere vrouwen met het gecombineerde difterie-tetanus-poliovaccin. Wanneer er geen data beschikbaar was, werden expert opinies beschouwd. Er werd een beslissingsanalysemodel gereviewed die de impact en kosteneffectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap naging. Dit model toonde dat het toedienen van het vaccin tijdens de zwangerschap meer kinkhoestinfecties, hospitalisaties en sterftes bij zuigelingen zou vermijden dan het vaccineren van de moeder na de zwangerschap als vorm van cocoonvaccinatie. (152, 153)

Er kan geconcludeerd worden dat er geen cijfermateriaal aangehaald wordt over de effectiviteit van het vaccineren van de zwangere vrouw voor de bescherming van jonge zuigelingen van bij de geboorte tegen een kinkhoestinfectie en diens mogelijke complicaties.

5.15.3.2 KCE 2015

Kinkhoestvaccinatie wordt niet besproken in deze richtlijn.

5.15.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.15.4.1 Vlaamse richtlijn infectiebestrijding 2014

De richtlijn die als bronvermelding wordt weergegeven door DM, is een versie uit 2014. Bij het schrijven van deze thesis werd echter enkel een versie uit 2011 en 2023 teruggevonden. Het Vlaams Departement Zorg werd gecontacteerd maar kon in diens archieven deze versie uit 2014 ook niet terugvinden. (154, 155)

Wetenschappelijke onderbouwing

De Vlaamse richtlijn infectiebestrijding uit 2011 baseert zich voor hun aanbeveling voornamelijk op de Nederlandse Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijnen en daarnaast ook internationale studies, wetenschappelijke artikels en op Nederlandse en Belgische richtlijnen/adviezen en studies. Er werd niet verwezen naar gerandomiseerd onderzoek. (154)

Ook de versie van deze richtlijn uit 2023 vermeldt de LCI richtlijn uit 2005 als basistekst met daarnaast bronvermeldingen van zowel nationale als internationale studies en richtlijnen en wetenschappelijke artikels. (155)

Resultaten

Men raadt aan bijzondere aandacht te besteden aan volwassenen die intensief contact hebben met zuigelingen (bv. jonge ouders en naaste familiecontacten) maar formuleert geen adviezen rond de vaccinatie van zwangere vrouwen. (154, 155)

In de richtlijn van 2023 wordt vermeld dat sinds 1 juli 2014 de Vlaamse overheid het kinkhoestvaccin gratis beschikbaar stelt voor de vaccinatie van zwangere vrouwen, waarbij het aanbevolen is om ze te vaccineren in de periode van de 24ste tot en met de 32ste week van hun zwangerschap en deze vaccinatie te herhalen bij elke zwangerschap. Het kinkhoestvaccin toedienen tijdens de zwangerschap zou volgens deze richtlijn een beschermend effect hebben tegen neonatale kinkhoest infectie door actief transplacentair transport van antistoffen op het einde van de zwangerschap, echter baseert men dit advies op bronnen die dit niet rechtstreeks onderzoeken. (156-158) Daarnaast wordt het vaccin ook beschikbaar gesteld voor nauwe contacten van een baby (cocoonvaccinatie). Voor dit laatste stelt men dat een eenmalige vaccinatie bij een volwassene voorlopig volstaat bij de partner van de zwangere vrouw en eventueel de grootouders, en er niet bij elke zwangerschap opnieuw dient gevaccineerd te worden. (155)

In geen van beide versies van deze Vlaamse richtlijn infectieziekten wordt cijfermateriaal aangehaald over de effectiviteit van het vaccineren van de zwangere vrouw voor de bescherming van jonge zuigelingen van bij de geboorte tegen een kinkhoestinfectie en diens mogelijke complicaties. (154, 155)

5.15.5 Samenvatting onderbouwing

1. Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van kinkhoestvaccinatie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

Neen, de richtlijnen verwijzen niet naar RCT's die het effect van kinkhoestvaccinatie bij zwangere vrouwen op neonatale uitkomsten bekijkt.

2. Is er ander (niet-gerandomiseerd) onderzoek dat het effect van kinkhoestvaccinatie op klinisch relevante uitkomsten bekijkt?

De aanbeveling van de CDC waar DM zich deels op baseert vermeldt een beslissingsanalysemodel die de impact en kosteneffectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap naging. Dit model toonde dat het toedienen van het vaccin tijdens de zwangerschap meer kinkhoestinfecties, hospitalisaties en sterftes bij zuigelingen zou vermijden dan het vaccineren van de moeder na de zwangerschap als vorm van cocoonvaccinatie. Er werden geen risicoreductiecijfers of odds ratio's vermeld hieromtrent (zie 5.15.3.1).

De richtlijnen waarop DM zich baseert voor deze aanbeveling beschrijven geen wetenschappelijke onderbouwing met betrekking tot het effect van kinkhoestvaccinatie bij zwangere vrouwen op neonatale uitkomsten.

5.15.6 Basis risico

Sinds 2010 zijn er in België per jaar één tot vijf fataal verlopende kinkhoestgevallen bij jonge zuigelingen (zie 5.15.3.1). In 2010 zijn 129 173 zuigelingen geboren. (159) Dit brengt het risico voor een fataal verlopende kinkhoestinfectie op ongeveer 0,002%. Vaccinatie van zwangere vrouwen wordt sinds 2014 aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad en sinds 1 juli 2014 wordt het kinkhoest vaccin gratis ter beschikking gesteld aan zwangere vrouwen door de Vlaamse Overheid.

Het Department Zorg (Vlaanderen) meldde dat in de periode van januari tot april 2024 21 baby's jonger dan zes maanden werden gehospitaliseerd met een kinkhoestinfectie. Hiervan waren negen moeders niet gevaccineerd tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap, zeven moeders wel gevaccineerd tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap en bij de overige vijf baby's is de vaccinatiestatus van de moeder niet gekend. Verder geeft men aan dat ongeveer 85% van de zwangere vrouwen in Vlaanderen wordt gevaccineerd tegen kinkhoest en er dus verhoudingsgewijs een veel lager aantal gehospitaliseerde baby's zijn in de groep van gevaccineerde vrouwen.

5.15.7 NNT

Gezien er geen studies met bewijs en cijfermateriaal rond het effect van het toedienen van kinkhoestvaccinatie bij de zwangere vrouw op neonatale uitkomsten werden beschreven, kon geen NNT worden berekend.

5.15.8 Besluit

Er wordt geen duidelijk wetenschappelijk bewijs beschreven in de richtlijnen dat het advies om een kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap toe te dienen voldoende onderbouwt.

5.15.9 Bespreking

De richtlijnen waarop DM zich baseert vermelden geen wetenschappelijke onderbouwing voor hun aanbeveling met betrekking tot het vaccineren van zwangere vrouwen met het kinkhoestvaccin behoudens een beslissingsanalysemodel. Men beschikt over onvoldoende klinisch onderzoek naar het effect van vaccinatie tijdens de zwangerschap op kinkhoestinfecties bij jonge zuigelingen om de aanbeveling omtrent kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap op te baseren.

In de Folia Farmacotherapeutica van december 2022 stelt het BCFI dat er op dat moment voldoende beschikbare gegevens waren om de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest te ondersteunen. Men spreekt over observationele studies die wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (bescherming van ongeveer 80%) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; bescherming van ongeveer 60%).

5.16 Foliumzuur

5.16.1 Interventie

DM beveelt aan om alle zwangere vrouwen 400 µg foliumzuur per dag te laten innemen, vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. KCE geeft geen aanbevelingen omtrent foliumzuursuppletie in hun richtlijn uit 2015.

5.16.2 Gezondheidsdoel

DM beschrijft dat het doel is om het risico op aandoeningen van de neuraalbuis (spina bifida, anencefalie) bij het kind te verminderen.

5.16.3 Onderbouwing in de Belgische richtlijnen

5.16.3.1 DM 2015

<u>Wetenschappelijke onderbouwing</u>

DM baseert zich voor hun aanbeveling op de NICE richtlijn van 2008, een advies van de Hoge Gezondheidsraad en drie Cochrane systematische reviews van RCT's, waarvan één een update is van een Cochrane systematische review waar de NICE richtlijn naar verwijst. (12, 161-163)

<u>Resultaten</u>

De Hoge Gezondheidsraad stelt dat supplementen van foliumzuur van 400 µg/dag rond de conceptie een bewezen gunstig effect hebben. (164)

DM raadt de dosis van 400µg foliumzuur/dag aan bij zwangeren die geen voorgeschiedenis hebben van neuraalbuisdefecten bij vorige baby's. (10)

Van de drie Cochrane reviews was er maar één die het effect van foliumzuursuppletie op neuraalbuisdefecten onderzocht in vergelijking met geen interventie, placebo of vitaminesupplementen zonder foliumzuur. (161) Deze review vormt een update van de Cochrane review van Lumley et al. (2001), waarnaar de NICE-richtlijn verwijst. Er werden meerdere RCT's opgenomen die allen voor 2001 zijn uitgevoerd en waarin gebruik werd gemaakt van variabele doseringen foliumzuur (van 0,36 mg tot 4 mg). De auteurs komen tot gelijkaardige conclusies als in de

eerdere versie (zie 5.16.4.1). Daarnaast benadrukken ze de noodzaak van bijkomend onderzoek met de momenteel internationaal aanbevolen dosering, aangezien de geïncludeerde studies werden uitgevoerd vóór de implementatie van deze richtlijnen. (161, 165)

5.16.3.2 3.2 KCE 2015

In de richtlijn van KCE wordt foliumzuursuppletie niet besproken.

5.16.4 Onderbouwing in de bron-richtlijnen

5.16.4.1 NICE 2008

Wetenschappelijke onderbouwing

De NICE richtlijn baseert zich voor hun aanbeveling op een multicentrische RCT uit 1991, een Cochrane Systematische review van RCT's en een systematische review van interventiestudies met en zonder controlegroep. (165-167)

Resultaten

Een multicentrische en internationale RCT uitgevoerd door de MRC Vitamin Study Research Group heeft enkel zwangere vrouwen met een hoog risico op neurale buisdefecten (omwille van een voorgaande zwangerschap met een baby met een neurale buisdefect) geïncludeerd. Deze vrouwen werden toegewezen aan een van vier groepen: 4 mg foliumzuur, een combinatie van andere vitamines, beiden als suppletie of geen suppletie vanaf de dag van voor de conceptie tot 12 weken zwangerschap. Er werd een beschermend effect van 72% vastgesteld bij foliumzuursuppletie ten opzichte van geen foliumzuursuppletie tegen neurale buisdefecten (RR 0.28, 95% BI 0.12-0.71). (166)

De Cochrane systematische review van Lumley et al. (2001) includeerde verschillende RCT's waar foliumzuur werd ingenomen van voor de conceptie tot 6-12 weken zwangerschap. Eén RCT onderzocht het effect bij vrouwen die in het verleden nog geen kind hebben gehad met een neuraalbuisdefect. De dosis foliumzuursuppletie varieerde van 0,36 mg/dag tot 4 mg/dag. Volgens de auteurs vermindert de inname van foliumzuur het risico op neuraalbuisdefecten (RR 0.28, 95% BI 0.13 to 0.58), zowel bij moeders die in het verleden geen kind hebben gehad met een neuraalbuisdefect (RR 0.07, 95% BI 0.00 to 1.32) als degene waarbij dit wel het geval was (RR 0.31, 95% BI 0.14 to 0.66). Hoewel de auteurs het resultaat bij de moeders zonder voorgeschiedenis van neuraalbuisdefect als statistisch significant beschrijven, kan dit in twijfel getrokken worden gezien het zeer brede BI (RR 0,07; 95% BI 0,00–1,32). Men vermeldt een NNT van 847 voor het vermijden van neurale buisdefecten middels foliumzuursuppletie in deze review. (165)

De NICE richtlijn adviseert 400 µg foliumzuur/dag aan bij zwangeren die geen voorgeschiedenis hebben van neuraalbuisdefecten bij vorige baby's. Hoewel in een review van interventiestudies is aangetoond dat hogere dosissen het risico op neuraalbuisdefecten verlagen, is de praktische toepassing van een verhoogde dosis foliumzuur nog niet onderzocht in studies of klinische trials en kan daarom niet worden aanbevolen. (12)

5.16.5 Samenvatting onderbouwing

5.16.5.1 Bewijs van interventie

Is er gerandomiseerd onderzoek dat het effect van foliumzuursuppletie op neuraalbuisdefecten bekijkt?

Ja, meerdere RCT's concluderen dat preventieve inname van foliumzuur de prevalentie van neuraalbuisdefecten vermindert. Er wordt door de verschillende RCT's een globaal beschermend effect van 72% gerapporteerd (RR 0,28; het 95% BI varieert van 0,15-0,52 tot 0,12-0,71 naargelang de studie) (zie 5.16.4.1). Er was maar één RCT die het effect onderzocht bij vrouwen die in het verleden nog geen kind hebben gehad met een neuraalbuisdefect. Het effect werd als significant omschreven (RR 0,07; 95% BI 0,00 - 1,32) maar gezien het zeer brede BI kan dit in twijfel getrokken worden.

Rond de aanbevolen dosis foliumzuur heerst nog onduidelijkheid. Een review van interventiestudies toonde aan dat hoe hoger de dosis foliumzuur, hoe groter het beschermend effect. De Cochrane systematische review van De-Regil et al. concludeerde dat er nood was aan studies met de huidige internationaal geadviseerde dosis van 400 µg/dag (zie 5.16.3.1 en 5.16.4.1).

5.16.6 Basis risico

Er werd geen cijfermateriaal uit België gevonden rond het basisrisico op neuraalbuisdefecten tijdens de zwangerschap.

De NICE-richtlijn uit 2008 beschrijft dat neurale buisdefecten voorkomen bij 1,5/1000 zwangerschappen in het Verenigd Koninkrijk.(168)

5.16.7 NNT

In de Cochrane systematische review van Lumley et al. uit 2001 waarop de NICE-richtlijn, en bijgevolg ook DM zich baseert is de berekende NNT voor het vermijden van neurale buisdefecten middels foliumzuur suppletie; NNT 847 (zie 5.16.4.1). Hierbij is de dosis van foliumzuursuppletie deze van de geïncludeerde studies (tussen 0,36 mg/dag en 4 mg/dag) en worden vrouwen zonder als met een voorgeschiedenis van neurale buisdefecten samen genomen als populatie. We berekenen de ARR als volgt: 1/NNT. Dit geeft een ARR van 0,118%.

5.16.8 Besluit

Aanbeveling	Direct bewijs scree-ning	Perfor-mantie screening	Bewijs interventie	Effect interventie	ARR	NNT
Inname van 400 µg foliumzuur per dag, vanaf de zwangerschaps-wens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap.	Niet van toepas-sing	Niet van toepas-sing	Meerdere RCT's, voornamelijk bij vrouwen met een verhoogd risico en met dosissen foliumzuur tussen 0,36-4mg/dag	Reductie van neuraalbuisdefecten: - 72% voor beide groepen samen (RR 0.28) - 69% bij vrouwen met verhoogd risico op neuraalbuis-defecten (RR 0.31) - 93% bij vrouwen zonder verhoogd risico op neuraalbuis-defecten echter breed BI (RR 0.07 met BI 95% 0,00 - 1,32)	0,118 %	NNT: 847 voor dosis tussen 0,36-4mg (vanuit Cochrane review)

5.16.9 Bespreking

De Belgische richtlijn van DM adviseert de inname van 400 microgram foliumzuur per dag van voor de conceptie tot 12 weken zwangerschap ter preventie van neurale buisdefecten. Hiervoor baseren ze zich voornamelijk op de NICE-richtlijn en Cochrane systematische reviews.

De besproken studies tonen allen een beschermend effect van foliumzuursuppletie van voor de conceptie tot 12 weken zwangerschap, echter voornamelijk bij vrouwen die reeds een verhoogd risico hebben op neurale buisdefecten. De resultaten van de studies uit de Cochrane review van Lumley et al. uit 2001 die ook vrouwen onderzochten zonder een voorgeschiedenis van neurale buisdefecten zijn voor deze populatiegroep minder eenduidig; De auteurs bekomen wel een risicovermindering van 93%, maar met een heel breed BI (RR 0.07 met 95% BI 0.00 to 1.32). In de meer recente Cochrane review uit 2010 die deze van Lumley et al. vervangt, vond de geïncludeerde RCT die vrouwen zonder een verhoogd risico op neurale buisdefecten onderzocht geen statistisch significant verschil tussen placebo en foliumzuursuppletie. Dit is echter wel de doelgroep bij de aanbevelingen rond de begeleiding van laagrisicozwangerschappen.

Er werden geen vaste dosissen onderzocht (dosissen tussen 0,36-4 mg) en er is geen bewijs dat 400 microgram foliumzuur per dag de minimaal effectieve en veiligste dosis is voor zwangere vrouwen zonder voorgeschiedenis van neurale buisdefecten om in te nemen, hoewel deze dosis zowel door DM als in de internationale richtlijnen worden aangeraden. Ook over de optimale behandelingsduur wordt geen duidelijk bewijs vermeld. Echter is het op heden moeilijk om op een ethisch verantwoorde manier gerandomiseerd onderzoek te doen naar de minimaal effectieve dosis en behandelingsduur gezien er wel gerandomiseerd bewijs is voor het effect van foliumzuursuppletie en het gezondheidsdoel het vermijden is van ernstige neonatale uitkomsten.

6 Discussie

De huidige twee Belgische richtlijnen rond zwangerschapsbegeleiding in de eerste lijn (DM en KCE) dateren beide van 2015. Vanuit methodologisch standpunt beschouwt KCE richtlijnen na vijf jaar reeds als verouderd. Hoewel in 2024 een meer recente richtlijn rond de begeleiding van laagrisicobevallingen verscheen op Ebpracticenet, bevat deze geen aanbevelingen over de opvolging van de zwangerschap zelf. (169)

Opvallend is bovendien dat er geen specifieke Belgische richtlijn bestaat voor de opvolging van ongecompliceerde zwangerschappen in de tweede lijn door gynaecologen, ondanks het feit dat in Vlaanderen veel zwangerschappen (gedeeltelijk) door hen worden opgevolgd. Er bestaan wel regionale richtlijnen (zoals bijvoorbeeld het 'Protocol gedeelde zwangerschapsopvolging' dat werd opgesteld in regio Gent als samenwerking tussen de Huisartsenvereniging Gent (HVG), gynaecologen van verschillende ziekenhuizen en vroedvrouw verenigingen), echter lijken deze voornamelijk gebaseerd op consensus en de (verouderde) eerstelijns richtlijnen van DM en KCE.

De veroudering van de Belgische richtlijnen vormde een belangrijke methodologische uitdaging binnen deze thesis. Het was niet steeds mogelijk om de oorspronkelijke studies en internationale aanbevelingen waarop deze richtlijnen gebaseerd zijn, terug te vinden. In sommige gevallen was het bronmateriaal niet beschikbaar of enkel een samenvatting. Dit kan een invloed hebben gehad op de resultaten van deze studie.

De internationale richtlijnen waarop KCE en DM zich vaak baseren, worden frequenter geüpdatet. Toch blijkt dat ook daar een aanzienlijk deel van de aanbevelingen gebaseerd is op consensus of op bewijs van lage kwaliteit.

Daarnaast vertonen de Belgische richtlijnen zelf meerdere inhoudelijke beperkingen. Zo wordt het gezondheidsdoel van aanbevelingen vaak onvoldoende duidelijk afgebakend. Hierdoor is het moeilijk om te bepalen welke klinische uitkomsten relevant zijn en om de sterkte van het bewijs correct te evalueren. Ook bemoeilijkt dit het afwegen van de voor- en nadelen van interventies.

Verder zijn aanbevolen interventies niet altijd concreet geformuleerd of soms zelfs afwezig, zoals bij screening naar over- of ondergewicht. In andere gevallen is er wel bewijs voor een interventie, maar bestaat er geen consensus over de exacte uitvoering. Zo wordt bij Rhesus-incompatibiliteit een dosis van 300 microgram anti-D-profylaxe aanbevolen, terwijl studies effectiviteit aantonen met lagere dosissen. Ook bij foliumzuursuppletie variëren de onderzochte dosissen sterk, terwijl in de richtlijnen een vaste dosis van 400 microgram per dag wordt aanbevolen zonder zekerheid dat dit de minimale effectieve dosis is.

Ook de behandelingsdrempels stemmen niet altijd overeen met de waarden waarvoor men bewijs vond in de studies een waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Zo wordt bij anemie tijdens de zwangerschap ijzersuppletie aanbevolen vanaf bepaalde hemoglobinewaarden (Hb <11g/dl bij eerste contact of < 10,5 g/dl op 28 weken) om perinatale morbiditeit te vermijden, terwijl er op het moment van publicatie van de richtlijn vooral bewijs bestond dat behandeling van extreem hoge of lage hemoglobinewaarden effect had op foetale uitkomsten.

In het algemeen zijn de huidige richtlijnen grotendeels gebaseerd op bewijs van beperkte kwaliteit. Er is geen gerandomiseerd onderzoek dat zowel screening als de daaropvolgende interventie evalueert. Er werd maar voor één aanbeveling (GBS) direct bewijs gevonden, maar dit op basis van observationele studies. Hoewel er vaker studies bestaan naar afzonderlijke interventies, was dit bewijs vaak van beperkte kwaliteit en kan dit bewijs niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar een preventieve screeningsaanbeveling die deze interventies voorafgaan.

De impact van deze richtlijnen is aanzienlijk. Aanbevelingen worden in de praktijk namelijk regelmatig als bindende regels geïnterpreteerd, zonder voldoende aandacht voor de onderliggende bewijskracht. Dit kan leiden tot overmatige toepassing in de praktijk, van zowel sterke als zwakke aanbevelingen. (170)

Daarbij zijn preventieve zwangerschapsaanbevelingen van toepassing op een zeer grote populatie: in 2025 werden in België 108 696 geboorten geregistreerd, het aantal zwangere vrouwen per jaar ligt een beetje hoger. Tijdens de zwangerschap worden talrijke screeningsinterventies aanbevolen, waardoor een groot aantal vrouwen hiermee in aanraking komt. Tegelijkertijd zijn deze interventies vaak gebaseerd op beperkt bewijs. Zwangere vrouwen vormen bovendien een potentieel kwetsbare groep. De vele aanbevelingen en keuzes kunnen een belangrijke psychosociale impact hebben. Zwangere vrouwen ervaren tijdens de zwangerschap vaak een verhoogd verantwoordelijkheidsgevoel en worden geconfronteerd met het maken van diverse keuzes, vaak zonder over een medische achtergrond te beschikken. De verschillende screeningstesten, interventies en adviezen rond levensstijl kunnen een belangrijke impact hebben op de levenskwaliteit en het mentaal welzijn van de vrouw.

Een artikel uit The Lancet stelt dat de huidige tendens om voor elke klinische vraag een aanbeveling te formuleren in richtlijnen contraproductief kan zijn en de ontwikkeling van nieuwe kennis en innovatie in de klinische praktijk belemmert. Wanneer er weinig of geen bewijs beschikbaar is, zouden richtlijnontwikkelaars expliciet moeten stellen dat er geen aanbeveling kan worden gedaan. Dit kan net een waardevolle richting geven en een stimulans vormen voor toekomstig onderzoek. (170)

De uitdaging ligt dus in het onderscheid tussen huidige praktijk en toekomstige richtlijnontwikkeling: waar richtlijnen vandaag richting geven, moet er tegelijkertijd ruimte blijven om aanbevelingen in vraag te stellen en te verbeteren. Dit betekent dus niet dat we de huidige aanbevelingen zomaar moeten verlaten, wel onderstreept dit de nood aan sterker bewijs.

Gerandomiseerd onderzoek bij zwangere vrouwen wordt bemoeilijkt aangezien dit een kwetsbare studiepopulatie is. Er zijn belangrijke ethische overwegingen die in acht moeten genomen worden voor een gerandomiseerde studie kan gestart worden, maar het is niet altijd onmogelijk. Laten we als voorbeeld het screenen naar ABU nemen op het eindpunt pyelonefritis. Om een idee te krijgen van de haalbaarheid van een RCT die het effect van screenen naar ABU tijdens de zwangerschap zou onderzoeken, werd een steekproefgrootte berekening uitgevoerd met behulp van de Clinicalc-calculator. Er zouden ongeveer 1076 à 8402 zwangere vrouwen (afhankelijk van het basisrisico, namelijk 15% en 2% respectievelijk zoals beschreven onder deel 5.7.6) moeten worden geïncludeerd om een dergelijk effect statistisch aan te tonen.

Het voorbeeld van ABU toont aan dat degelijk gerandomiseerd onderzoek haalbaar is, met een realistische studiegrootte op basis van power calculatie. In principe zou dit ook voor andere aanbevelingen kunnen nagegaan worden.

We kunnen besluiten dat toekomstige aanbevelingen idealiter gebaseerd zouden moeten zijn op kwaliteitsvol klinisch onderzoek alvorens ze worden geïmplementeerd. Bij onvoldoende bewijs is het aangewezen om expliciet ruimte te laten voor onzekerheid, in plaats van deze op te vullen met zwakke aanbevelingen.

7 Referentielijst

1. Dirven Kristien, De Sutter An, Van Royen Paul, Mambourg Françoise, Van den Bruel Ann. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2006. KCE Reports 43A. DOI : 10.57598/R43A.
2. Piessens V, Rodriguez Benito L, Öztora S, Martins C, Brodersen JB. Seven ways to optimise prevention in general practice and family medicine - a EUROPREV position paper to spark debate on prevention. Eur J Gen Pract. 2025;31(1):2531880.
3. Dandy S, Wittkowski A, Murray CD. Parents' experiences of receiving their child's diagnosis of congenital heart disease: A systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature. British Journal of Health Psychology. 2024;29(2):351-78.
4. Belgisch Statistiekbureau. Geboorten in 2025 met 3,4% gedaald tegenover gemiddeld 2021-2024 2026 [Available from: https://statbel.fgov.be/nl/themas/bevolking/loop-van-de-bevolking/geboorten#:~:text=Dat%20zijn%20zo'n%203.768%20geboorten%20minder%20dan%20in%20de,daling%20met%203%2C4%25.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Bmj. 1996;312(7023):71-2.
6. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. Bmj. 1995;310(6987):1122-6.
7. Kang H. How to understand and conduct evidence-based medicine. Korean J Anesthesiol. 2016;69(5):435-45.
8. Levels of Evidence - Evidence-Based Practice: John Moritz library; [Available from: https://libguides.methodistcollege.edu/ebp/ebplevels.
9. Beltran J NI, Brennan S, Meerpohl J, Davoli M, Akl E, Dahm P, Skoetz N, Xia J, Schünemann H, Coello P. Introduction to the Evidence-to-Decision Frameworks 2026.
10. Dekker N GR, Neirinckx J, Seuntjens L, Smets K. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. Antwerpen: Domus Medica; 2015.
11. Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari MT, Carville S, Dworzynski K, Gaudet L, Glen J, Jones K, Miller P, Tetzlaff J M, Alexander S, Allegaert K, Beeckman K, Ceysens G, Christiane Y, De Ronne N, de Thysebaert B, Dekker N, Denys A, Eeckeleers P, Hernandez A, Mathieu E, Seuntjens L, Verleye L, Stordeur S. What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? – Appendix. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 248S. D/2015/10.273/59.
12. Guideline Development Group. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Care Excellence; 2008.
13. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2002(1):Cd003510.
14. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011(7):Cd003510.
15. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):Cd003510.
16. Australian Health Ministers' Advisory Council 2012, Clinical Practice Guidelines: Antenatal Care – Module 1. Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra. http://www.health.gov.au/antenatal
17. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994;331(18):1173-80.
18. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Bénifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. Jama. 1998;280(1):55-60.
19. Ricci E, Parazzini F, Pardi G. Caesarean section and antiretroviral treatment. Italian trial on mode of delivery in HIV-positive women study group. Lancet. 2000;355(9202):496.

20. Samson L, King S. Evidence-based guidelines for universal counselling and offering of HIV testing in pregnancy in Canada. Cmaj. 1998;158(11):1449-57.
21. Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005(4):Cd005479.
22. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(1):Cd006734.
23. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. Aids. 2009;23(10):1235-43.
24. Chou R, Smits AK, Huffman LH, Fu R, Korthuis PT. Prenatal screening for HIV: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2005;143(1):38-54.
25. De Jonghe E BN, Quoilin S. Suveillance van congenitale infecties in Vlaanderen2019. Available from: https://www.sciensano.be/sites/default/files/stand_van_zaken_rapport.pdf.
26. Basisvaccinatieschema: Departement Zorg; 2025 [Available from: https://www.laatjevaccineren.be/sites/default/files/2023-07/Basisvaccinatieschemajuni2023_0.jpg.
27. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):Cd007879.
28. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(11):Cd007879.
29. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2002;51(Rr-6):1-78.
30. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2(8359):1099-102.
31. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Epidemiol. 1977;105(2):94-8.
32. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, Yeh CL, Wang JY, Chiang BN, et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. Hepatogastroenterology. 1985;32(2):65-8.
33. Nair PV, Weissman JY, Tong MJ, Thursby MW, Paul RH, Henneman CE. Efficacy of hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. Gastroenterology. 1984;87(2):293-8.
34. Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, Bhakoo ON, Ganguly NK. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection. J Trop Pediatr. 1992;38(5):247-51.
35. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet. 1984;1(8383):921-6.
36. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics. 1985;76(5):713-8.
37. Zhu Q, Lu Q, Gu X, Xu H, Duan S. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. Chin Med J (Engl). 1997;110(2):145-7.
38. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. Int J Infect Dis. 2010;14(7):e622-34.
39. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150(12):874-6.

40. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2006;332(7537):328-36.
41. Lee J, Lee SY, Cho YG, Kim DS, Park J. Accuracy Validation of the Elecsys HBsAg II Quant Assay and Its Utility in Resolving Equivocal Qualitative HBsAg Results. Medicina (Kaunas). 2023;59(3).
42. Cobas. Elecsys HBsAg II - Bijsluiter. 2023.
43. Jensen L, Heilmann C, Smith E, Wantzin P, Peitersen B, Weber T, et al. Efficacy of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country? Scand J Infect Dis. 2003;35(6-7):378-82.
44. Summers PR, Biswas MK, Pastorek JG, 2nd, Pernoll ML, Smith LG, Bean BE. The pregnant hepatitis B carrier: evidence favoring comprehensive antepartum screening. Obstet Gynecol. 1987;69(5):701-4.
45. Cowan SA, Bagdonaite J, Qureshi K. Universal hepatitis B screening of pregnant women in Denmark ascertains substantial additional infections: results from the first five months. Euro Surveill. 2006;11(6):E060608.3.
46. Boxall E, Skidmore S, Evans C, Nightingale S. The prevalence of hepatitis B and C in an antenatal population of various ethnic origins. Epidemiol Infect. 1994;113(3):523-8.
47. Brook MG, Lever AM, Kelly D, Rutter D, Trompeter RS, Griffiths P, et al. Antenatal screening for hepatitis B is medically and economically effective in the prevention of vertical transmission: three years experience in a London hospital. Q J Med. 1989;71(264):313-7.
48. Chrystie I, Sumner D, Palmer S, Kenney A, Banatvala J. Screening of pregnant women for evidence of current hepatitis B infection: selective or universal? Health Trends. 1992;24(1):13-5.
49. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. BMC Public Health. 2011;11 Suppl 3(Suppl 3):S9.
50. Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group. Commun Dis Public Health. 2000;3(3):158-62.
51. PHLS Syphilis Working Group. Antenatal syphilis screening in the UK: a systematic review and national options appraisal with recommendations. STD Section, HIV and STD Divison, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre; 1998.
52. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD, Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol. 1999;93(1):5-8.
53. Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, Good FL. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. N Engl J Med. 1952;247(2):48-52.
54. Ingraham NR, Jr. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1950;31(Suppl. 24):60-87.
55. Rotchford K, Lombard C, Zuma K, Wilkinson D. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. Trop Med Int Health. 2000;5(11):800-4.
56. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2001(3):Cd001143.
57. National Blood Authority. NHS Infectious diseases in pregnancy screening programme handbook. National Health Service; 2025.
58. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. J Perinat Med. 2004;32(3):211-4.
59. Foulon W, Naessens A, Volckaert M, Lauwers S, Amy JJ. Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in Brussels. Br J Obstet Gynaecol. 1984;91(5):419-23.
60. Pawlowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J, Paul M, Rokossowski H, Suchocka E, et al. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznań, Poland. Health Educ Res. 2001;16(4):493-502.

61. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):Cd006171.
62. Ades AE, Parker S, Gilbert R, Tookey PA, Berry T, Hjelm M, et al. Maternal prevalence of Toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. Epidemiol Infect. 1993;110(1):127-33.
63. Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by Toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the U.K. J Infect. 1998;36(2):189-96.
64. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Bmj. 2000;321(7254):142-7.
65. Cubitt WD, Ades AE, Peckham CS. Evaluation of five commercial assays for screening antenatal sera for antibodies to Toxoplasma gondii. J Clin Pathol. 1992;45(5):435-8.
66. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet. 1999;353(9167):1829-33.
67. Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjørndal A, Bakketeig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? J Med Screen. 1996;3(4):188-94.
68. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2 Pt 1):410-5.
69. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? J Med Screen. 2002;9(3):135-41.
70. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. Lancet. 1999;353(9167):1834-7.
71. Pratlong F, Boulot P, Villena I, Issert E, Tamby I, Cazenave J, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. Br J Obstet Gynaecol. 1996;103(6):552-7.
72. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1999(2):Cd001684.
73. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. Bmj. 1999;318(7197):1511-4.
74. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 1997;90(3):457-64.
75. Guideline Development Group. Antenatal care. National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
76. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet. 1994;343(8912):1548-51.
77. Ghosh S, Chaudhuri S. Pregnancy and varicella infection: a resident's quest. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79(2):264-7.
78. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(3):287-92.
79. Byrne CMP CP, Carrington D. Chickenpox in pregnancy. Royal College of Obstretricians and Gynaecologists; 2007.
80. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001(2).
81. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. Obstet Gynecol. 1995;86(1):119-23.
82. Hoge Gezondheidsraad. Preventie van perinatale Groep B streptokokkeninfecties, Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Brussel, 2003, nr 7721.

83. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(3).
84. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):Cd000115.
85. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med. 2002;347(4):233-9.
86. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. Pediatrics. 1999;103(6):e78.
87. Benhalima K MC, Decochez K, de Block C, Wens J, Jacquemyn Y. Screening naar pregestationele diabetes mellitus bij zwangerschap(swens) en naar zwangerschapsdiabetes: de consensus van de VDV, de VVOG en Domus Medica van 2012. Overleggroep VDV-VVOG-Domus Medica; 2013.
88. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352(24):2477-86.
89. Farrar D, Duley L, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):Cd007122.
90. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991-2002.
91. Nicholson WK, Fleisher LA, Fox HE, Powe NR. Screening for gestational diabetes mellitus: a decision and cost-effectiveness analysis of four screening strategies. Diabetes care. 2005;28(6):1482-4.
92. Ayach W, Costa RA, Calderon Ide M, Rudge MV. Comparison between 100-g glucose tolerance test and two other screening tests for gestational diabetes: combined fasting glucose with risk factors and 50-g glucose tolerance test. Sao Paulo Med J. 2006;124(1):4-9.
93. Carr CA. Evidence-based diabetes screening during pregnancy. J Midwifery Womens Health. 2001;46(3):152-8.
94. Espinosa de los Monteros A, Parra A, Hidalgo R, Zambrana M. The after breakfast 50-g, 1-hour glucose challenge test in urban Mexican pregnant women: its sensitivity and specificity evaluated by three diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78(4):294-8.
95. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(4):673-85.
96. Perucchini D, Fischer U, Spinas GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. Bmj. 1999;319(7213):812-5.
97. Thitadilok W, Techatraisak K. The screening for gestational diabetes employing 50 g glucose test. J Med Assoc Thai. 1995;78(10):526-31.
98. Vanderijst JF, Debieve F, Doucet F, Emonts P, Haumont S, Hubinont C, et al. [Screening strategy and diagnostic criteria for gestational diabetes. Proposals of the GGOLFB]. Rev Med Liege. 2012;67(4):179-85.
99. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K, Wansumrith S. Can adiponectin predict gestational diabetes? Gynecol Endocrinol. 2006;22(7):362-8.
100. Bentouhami H FE, Laubach M, De Coen K, Bogaerts A, Roelens K. Perinatale gezondheid in Vlaanderen - jaar 2024. Brussel: Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie; 2025.
101. Cammu H ME, Martens G, Van Mol C, Jacquemyn Y. Perinatale Activiteiten in Vlaanderen 2013. Brussel: Studiecentrum voor Perinatale epidemiologie; 2014.
102. (LEAPP) LEfAPaPc. Australian Pregnancy Care Guidelines. 2024.

103. Furber CM, McGowan L, Bower P, Kontopantelis E, Quenby S, Lavender T. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(1):Cd009334.
104. Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye AR. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. BMC Pregnancy Childbirth. 2011;11:81.
105. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. Bmj. 2012;344:e2088.
106. Dodd JM, Grivell RM, Crowther CA, Robinson JS. Antenatal interventions for overweight or obese pregnant women: a systematic review of randomised trials. Bjog. 2010;117(11):1316-26.
107. Jeffries K, Shub A, Walker SP, Hiscock R, Permezel M. Reducing excessive weight gain in pregnancy: a randomised controlled trial. Med J Aust. 2009;191(8):429-33.
108. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003(4):Cd000032.
109. Ronnberg AK, Nilsson K. Interventions during pregnancy to reduce excessive gestational weight gain: a systematic review assessing current clinical evidence using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. Bjog. 2010;117(11):1327-34.
110. Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, Hofmann H, Schulz T, von Kries R. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. Bjog. 2011;118(3):278-84.
111. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap2012. Available from: https://www.bcfi.be/folia_pdfs/NL/P39N02B.pdf.
112. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2011(7):Cd006907.
113. National Collaborating Centre for Ws, Children's H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press Copyright 2011, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.; 2010.

114. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. Bjog. 2000;107(11):1410-6.
115. Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, Zuspan FP. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1987;156(4):894-8.
116. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2 Pt 1):642-8.
117. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2000;182(3):589-94.
118. Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(5):1219-24.
119. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Report No.: NG133.
120. National Guideline A. Evidence review for interventions for pre-eclampsia: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright NICE 2019.; 2019.

121. National Guideline A. Evidence review for monitoring gestational hypertension: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright NICE 2019.; 2019.

122. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55(5):e1-29.
123. Hypertension Guideline C, Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014;36(5):416-38.
124. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007(2):Cd003094.
125. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011(10):Cd003094.
126. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):Cd000117.
127. Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. Bmj. 1995;310(6978):489-91.
128. Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. Am J Epidemiol. 1998;148(10):998-1006.
129. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):Cd001135.
130. Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):Cd003094.
131. Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):Cd000020.
132. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(1):Cd007885.
133. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(3):Cd009617.
134. Excellence NIfHaC. Overview - Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women (review). National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Report No.: TA041.
135. Shanwell A, Sallander S, Bremme K, Westgren M. Clinical evaluation of a solid-phase test for red cell antibody screening of pregnant women. Transfusion. 1999;39(1):26-31.
136. Filbey D, Hanson U, Wesström G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 1995;74(9):687-92.
137. Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Transfus Med. 1996;6(1):71-4.
138. National Blood Authority. Guideline for the prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care. National Blood Authority; 2024.
139. Runkel B, Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S, Fleer D. Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):83.
140. White SW, Cheng JC, Penova-Veselinovic B, Wang C, White M, Ingleby B, et al. Single dose v two-dose antenatal anti-D prophylaxis: a randomised controlled trial. Med J Aust. 2019;211(6):261-5.
141. Excellence NIfHaC. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. National Institute for Health and Care Excellence; 2008. Report No.: TA156.

142. Nederlands Huisartsen Genootschap. Laboratoriumdiagnostiek 2021 [Available from: https://richtlijnen.nhg.org/landelijke-eerstelijns-samenwerkingsafspraken/laboratoriumdiagnostiek#volledige-tekst.
143. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clin Infect Dis. 2010;51(12):1355-61.
144. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014(3):Cd001269.
145. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. Vaccine. 2011;29(49):9159-70.
146. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
147. Puleston RL, Bugg G, Hoschler K, Konje J, Thornton J, Stephenson I, et al. Observational study to investigate vertically acquired passive immunity in babies of mothers vaccinated against H1N1v during pregnancy. Health Technol Assess. 2010;14(55):1-82.
148. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008;359(15):1555-64.
149. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. Bjog. 2017;124(1):48-59.
150. Hoge gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Hoge Gezondheidsraad; 2014.
151. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: werkzaamheid en veiligheid in 2022.2022. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/3970.pdf?folia=3941&version=long.
152. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(7):131-5.
153. Terranella A, Asay G, Messonnier M, Clark T, Liang J. Preventing Infant Pertussis: A Decision Analysis Comparing Prenatal Vaccination to Cocooning2011.
154. De Schrijver K FW, Laisnez V, Mak R, Steenbergen JE van, Timen A, Beaujean. Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen. 2011.
155. Agentschap Zorg & Gezondheid. Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis - Kinkhoest. Agentschap Zorg & Gezondheid; 2023.
156. Preston A. The role of B. pertussis vaccine antigen gene variants in pertussis resurgence and possible consequences for vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(5):1274-6.
157. Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ, et al. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. Clin Infect Dis. 2015;61(7):1099-106.
158. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. J Infect Dis. 2004;190(2):335-40.
159. Belgische statistiekbureau. Geboorten [Available from: https://statbel.fgov.be/nl/themas/bevolking/loop-van-de-bevolking/geboorten#figures.
160. A V. Dit jaar al 23 baby's met kinkhoest in ziekenhuis opgenomen: "Vaccinatie tijdens zwangerschap dringt risico sterk terug"2024. Available from: https://www.vrt.be/vrtnws/nl/2024/04/24/kinkhoest-baby-s-ziekenhuis-vaccineren/.
161. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. 2010(10):Cd007950.
162. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(3):Cd006896.

163. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:Cd004905.
164. Hoge gezondheidsraad. Foliumzuur Risk-Benefit Analyse. 2011.
165. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001(3).
166. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991;338(8760):131-7.
167. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet. 2001;358(9298):2069-73.
168. Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? Lancet. 1999;354(9183):998-9.
169. Kuipers Y ME, Beentjes M, Bleijenbergh R, Brosens C, Bosmans V, Embo M, Stiers M, Torfs K, Zemouri C. Richtlijn voor goede klinische praktijk bij laagrisicobevallingen. Artesis Plantijn Hogeschool; 2024.
170. Bretthauer M, Kalager M. When no guideline recommendation is the best recommendation. The Lancet. 2018;392(10151):898-9.

8 Bijlagen

8.1 Bijlage 1: Tabel geëxcludeerde aanbevelingen

Aanbeveling	DM (2015)	KCE (2015)	Reden van exclusie
Aantal consultaties	10 (nullipara laagrisicozwangerschap) of 7 (multipara laagrisicozwangerschap)	10 (nullipara) of 7 (multipara)	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby
Echografie	Echo 1 (11-13 weken 6 dagen) i.k.v. zwangerschapsduur Echo 2 (voor 24 weken) i.k.v. opsporen structurele afwijkingen Echo 3 (29-33 weken) i.k.v. opsporen laag geboortegewicht	Echo 1 (11-13 weken 6 dagen) i.k.v. zwangerschapsduur Echo 2 (18-22 weken) i.k.v. opsporen structurele afwijkingen Echo 3 (3e trimester) i.k.v. nagaan positie foetus, groeiafwijkingen, placentalokalisatie	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby
CTG (cardiotocogram)	Niet aangeraden bij een normaal verlopende zwangerschap	Niet aangeraden bij een normaal verlopen zwangerschap	Niet aangeraden
Harttonen	Zo gewenst bij elk abdominaal onderzoek vanaf 12 weken via een dopplertoestel	Elke consultatie vanaf 12 weken via een doppler toestel	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby
Fundushoogte	Elke consultatie vanaf 24 weken	Elke consultatie vanaf 24 weken	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby
Handgrepen	Te overwegen bij elke consultatie vanaf 36 weken	Elke consultatie vanaf 36 weken	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby
Vaginaal toucher	Niet aangeraden	Niet aangeraden	Niet aangeraden
Echo cervixlengte	Te overwegen bij zwangeren met klachten die kunnen passen bij vroegtijdige geboorte. Niet aangeraden voor screening in een laagrisicopopulatie.	Niet aangeraden	Niet aangeraden / Geen universele aanbeveling

1e labo (begin zwangerschap): bloedonderzoek + andere laboratoriumdiagnostiek			
Bepaling aantal witte bloedcellen en trombocyten	/	Wordt automatisch bepaald bij bepaling Hb/aantal rode bloedcellen; Wordt niet aangeraden	Geen duidelijke aanbeveling
Hemoglobine elektroforese	Enkel aan te bevelen bij etnische groepen met een hoge prevalentie voor hemoglobinopathieën.	Enkel aan te bevelen bij risicofactoren	Geen universele aanbeveling
Nuchtere glycemie	Te overwegen bij aanwezigheid van risicofactoren bij aanvang van de zwangerschap	/	Geen universele aanbeveling
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	/	Niet routinematig indien geen risicofactoren	Geen universele aanbeveling
Rubella IgG	Enkel bij ongekende immuunstatus	Enkel bij ongekende immuunstatus	Geen universele aanbeveling
Hepatitis C	Te overwegen bij risicogroepen	Niet aangeraden tenzij bij verhoogd risico	Geen universele aanbeveling
Cytomegalovirus (CMV) IgM en IgG	Niet aangeraden	Niet aangeraden, eventueel eenmalig bij voorkeur preconceptioneel ter motivatie voor nemen preventieve maatregelen	Niet aangeraden
Chlamydia, Gonorroe vaginale wisser	Niet aangeraden	Niet aangeraden; Chlamydia enkel bij verhoogd risico	Niet aangeraden
Bacteriële vaginose	Niet aangeraden	Niet aangeraden	Niet aangeraden
Vitamine D	Niet aangeraden	Niet aangeraden	Niet aangeraden
Laboratoriumtesten verder in de zwangerschap			
Beta-Humaan choriongonadotrofine (beta-HCG) en pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) serum	Aangeraden op moment van verwijzing voor echo 1 (11-13 weken 6 dagen)	/	Ter opvolging van groei/afwijkingen van de baby

NIPT	Niet universeel aangeraden; Informeer de zwangere vrouw over deze test	/	Geen universele aanbeveling
Medicatie/vaccins			
Vitamine D	Te overwegen bij risicogroepen	Enkel bij hoger risico op vitamine-D tekort aan te bevelen	Geen universele aanbeveling
Ijzerpreparaten	Wordt niet routinematig aangeraden	/	Niet aangeraden
Calciumsupplementen	Geen duidelijk standpunt	/	Geen duidelijke aanbeveling/ Geen universele aanbeveling
Voedingsadvies / infectiepreventie			
Listeriose	Verschillende voedingsadviezen ter preventie van een listeriose-infectie (onder andere het vermijden van ongepasteuriseerde of rauwe melk, paté, lever, rauwe schaaldieren)	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Salmonella	Verschillende voedingsadviezen (het vermijden van rauwe of partieel gekookte eieren of voedsel dat eieren bevat)	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
CMV	Hygiënische maatregelen in gezinnen met jonge kinderen worden aanbevolen Beroepsactieve zwangere vrouwen uit risicopopulaties doorverwijzen naar de dienst voor preventie en bescherming op het werk	Hygiënische maatregelen worden aanbevolen (onder andere handen wassen, speelgoed kinderen reinigen)	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Verder voedingsadvies	Onder andere info geven over gezonde voeding, beperken bepaalde voedingswaren (bv. tonijn, caffeïne)	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie

Vaginale infecties tijdens de zwangerschap			
Herpesinfectie	Keizersnede wordt aangeraden bij primaire infectie met het herpes simplex-virus rond het tijdstip van de bevalling of vanaf 6 weken voor berekende bevallingsdatum. Dagelijkse aciclovir wordt niet aangeraden. Bij vrouwen met gekende recidiverende genitale herpes is dagelijks (val)aciclovir vanaf de 36ste week te overwegen. Routinematige profylaxe wordt niet aangeraden.	/	Geen universele aanbeveling
Humaan papillomavirusinfectie	Keizersnede wordt niet routinematig aanbevolen bij genitale condylomata.	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Chlamydia infectie	Behandel infectie bij symptomatische Chlamydia-infectie		Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Overige preventieve maatregelen			
Auto/vliegtuigreis	Compressiekousen, maatregelen preventie DVT op vliegtuig Correct gordelgebruik	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Sport	Info dat risicovolle activiteiten wel mogelijke gevaren met zich meebrengen Matige sport niet afgeraden	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie
Overig	Saunabezoek wordt afgeraden Seksuele activiteiten worden niet afgeraden	/	Geen preventieve screening of preventieve medische interventie