

# CHRONISCHE HYPERTENSIE IN DE ZWANGERSCHAP

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Chronische hypertensie kan, afhankelijk van de ernst en vrijwel altijd in associatie met een gesuperponeerde pre-eclampsie, een cardiovasculaire aandoening of een nierziekte, leiden tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit van zowel moeder als kind.

## Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Classificatie

Hypertensie wordt gedefinieerd als een systolische bloeddruk  $\geq 140$  mmHg of een diastolische bloeddruk  $\geq 90$  mmHg, gemeten bij twee of meer afzonderlijke gelegenheden. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) biedt een nieuwe richtlijn voor classificatie, preventie en behandeling van hypertensie bij volwassenen (Tabel 1)<sup>1</sup>. Chronische hypertensie in de zwangerschap wordt gedefinieerd als hypertensie die is gediagnosticeerd voorafgaand aan de graviditeit of in de eerste helft daarvan, en die drie maanden na de bevalling nog bestaat<sup>2</sup>. Aangezien vroeg in de zwangerschap een fysiologische daling van de bloeddruk optreedt, kan soms pas na afloop van de zwangerschap gedifferentieerd worden tussen chronische hypertensie en zwangerschapshypertensie.

Indien in de tweede helft van de zwangerschap symptomen van pre-eclampsie ontstaan wordt gesproken van gesuperponeerde pre-eclampsie. Om diagnostische en therapeutische redenen kan een onderverdeling naar ernst worden gemaakt. Matige hypertensie: systolisch 140-159, diastolisch 90-109 mmHg; ernstige hypertensie: systolisch  $\geq 160$  mmHg, diastolisch  $\geq 110$  mmHg (Korotkov V).

Voor de uitgebreidere definitie en classificatie van hypertensieve aandoeningen in de graviditeit volgens de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) wordt verwezen naar NVOG-richtlijn [Zwangerschapshypertensie](#).

**Tabel 1** Classificatie en advies tot behandeling van bloeddruk bij volwassenen volgens JNC 7<sup>1</sup>

classificatie hypertensie	syst. mmHg		diast. mmHg	leefstijl aanpassing	geen orgaanstoornis*	wel orgaanstoornis*
					doel < 140/90	doel < 120/80
normaal	< 120	en	< 80	aanbevelen	geen medicatie	geen medicatie
voorstadium	120-139	of	80-89	ja	geen medicatie	medicatie, aangepast aan aandoening
stadium 1	140-159	of	90-99	ja	eerst leefstijl, zo nodig medicatie	
stadium 2	$\geq 160$	of	$\geq 100$	ja	medicatie	

\* cardiovasculaire ziekte, diabetes of chronische nierziekte

## Epidemiologie

De prevalentie van hypertensie wordt vooral beïnvloed door leeftijd en etniciteit. Bij blanke vrouwen van 18-29 jaar is de prevalentie 0,5-1%. In de leeftijdsgroep van 30-39 jaar is de prevalentie ca. 5x hoger. Bij vrouwen van sub-Sahara-Afrikaanse herkomst komt chronische hypertensie 2-3x vaker voor<sup>3,4</sup>. In een Nederlands cohort laagrisico-primigravidae was de prevalentie van chronische hypertensie 1,5%<sup>5</sup>.

## Etiologie

Bij 92-94% van de patiënten is sprake van essentiële of primaire hypertensie, bij 6-8% is de hypertensie secundair. De oorzaak kan dan gelegen zijn in medicijn- of drugsgebruik, adipositas, of een intoxicatie (alcohol, cocaïne, sympathicomimetica, drop, lood), een chronische nierziekte of renovasculaire aandoening, een coarctatio aortae, primair aldosteronisme, een feochromocytoom, chronisch gebruik van corticosteroiden of de ziekte van Cushing, een schildklier- of bijschildklier-aandoening.

## Diagnostiek

Metten van de bloeddruk dient een vast onderdeel te zijn van de prenatale zorg. Meting wordt verricht in zittende positie met de bovenarm op harthoogte, steeds aan dezelfde arm (bij voorkeur de rechter) en nadat de vrouw minstens 2-3 minuten zit. Het verdwijnen van de tonen (Korotkov V) is betrouwbaarder te registreren dan het zachter worden hiervan (Korotkov IV) en komt meer overeen met de intra-arteriële druk<sup>6</sup>. Bij voorkeur wordt 2× gemeten en wordt afgelezen op 2 mmHg nauwkeurig, waartoe de manchet langzaam ontluicht moet worden met een snelheid van 2 mm/hartslag. Gebruik een manchet met de correcte afmetingen (standaardmanchet bij armomtrek < 33 cm, grote manchet bij een grotere omtrek). De manchet behoort ten minste 80% van de bovenarm omvatten. De gebruikte apparatuur dient (jaarlijks) gekalibreerd te worden. Overschatting van de bloeddruk kan ontstaan door gebruik van een te smalle manchet en als reactie op de onderzoekssituatie ('wittejas-hypertensie').

Automatische bloeddrukmeters zijn niet gevalideerd voor het stellen van de diagnose zwangerschapshypertensie of voor het bepalen van de noodzaak tot beginnen of wijzigen van behandeling hiervan. Bij zwangere vrouwen werd een variabel verschil tussen automatische meting en auscultatoire meting tot minstens 10 mmHg waargenomen<sup>7</sup>. Bij vrouwen met pre-eclampsie werd bij automatische meting een aanzienlijke onderschatting tot 30 mmHg waargenomen<sup>8,9</sup>.

## Maternaal risico

Hypertensie veroorzaakt een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties in het latere leven. Behandeling reduceert de kans hierop<sup>10</sup>. Het is echter onwaarschijnlijk dat behandeling van een matige hypertensie alleen tijdens de zwangerschap van invloed is op de kans op cardiovasculaire complicaties in het latere leven. Indien een cardiovasculaire aandoening of chronische nierziekte bestaat of meer dan één risicofactor aanwezig is (obesitas, dyslipidemie, vroeg optredende cardiovasculaire aandoeningen in de familie, diabetes mellitus, roken) is wel aannemelijk dat behandeling gezondheidswinst oplevert (zie Tabel 1).

De gerapporteerde incidentie van pre-eclampsie bij vrouwen met chronische hypertensie varieert van 5-50%. In het begin van de zwangerschap zijn de belangrijkste voorspellende parameters op het optreden van pre-eclampsie de hoogte van de bloeddruk (OR 1,2; 95%-CI 1,1-1,3 per 5 mmHg toename van de mean arterial pressure > 75 mmHg), de nierfunctie (OR 1,2; 95%-CI 1,1-1,3 per 8,8 µmol/l hogere serumcreatininewaarde), de noodzaak tot gebruik van antihypertensiva (OR 1,8; 95%-CI 1,1-2,8) en pariteit (nullipara OR 1,7; 95%-CI 1,4-2,2)<sup>11</sup>. Vrouwen met een ernstige hypertensie (diastolisch ≥ 110 mmHg) in het eerste trimester hebben een kans van ca. 50% op pre-eclampsie<sup>12</sup>. Bij vrouwen met een matige hypertensie werd een incidentie van 5% beschreven<sup>13</sup>. De kans neemt toe met de leeftijd en is verder afhankelijk van de aanwezigheid van additionele risicofactoren zoals diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen (myocardhypertrofie, cardiomyopathie, coarctatio aortae), en pre-eclampsie in een eerdere zwangerschap. De aanwezigheid van anticardiolipine-antistoffen, zonder anamnestiche aanwijzingen voor het antifosfolipidensyndroom, heeft geen aantoonbare relatie met het optreden van maternale of kinderlijke perinatale complicaties<sup>14</sup>.

De kans op een abruptio placentae is ruim 2× groter dan bij vrouwen met een normale bloeddruk, resulterend in een incidentie van 2-3%<sup>15,16</sup>. Complicaties tijdens de zwangerschap als abruptio placentae of nierfunctiestoornis treden voornamelijk op na ontstaan van pre-eclampsie<sup>12,17</sup>.

## Perinataal risico

Vrouwen met een matige hypertensie die geen pre-eclampsie ontwikkelen, hebben een 2× verhoogde kans op foetale groeiretardatie, maar geen verhoogd risico op perinatale sterfte of vroeggeboorte. Vrouwen met ernstige hypertensie of vrouwen die een pre-eclampsie ontwikkelen, hebben een 4× grotere kans op vroeggeboorte of neonatale morbiditeit en een ruim 2× grotere kans op perinatale sterfte dan vrouwen met

een matige hypertensie die geen pre-eclampsie krijgen<sup>18 19 20</sup>.

## Preconceptionele benadering

Voor preconceptioneel advies komen patiënten in aanmerking die een al dan niet medicamenteus behandelde ernstige hypertensie hebben en patiënten met additionele risicofactoren. Inventarisatie van ernst en duur van de hypertensie, eerder onderzoek en gebruikte therapieën is van belang. In deze fase kan zo nodig in overleg met de behandelaar een medicatie die in de zwangerschap ongeschikt is, worden aangepast of gestaakt. Bij ernstige hypertensie wordt onderzoek naar eventuele onderliggende afwijkingen door een internist aanbevolen voorafgaand aan een zwangerschap, als dit nog niet is verricht. Evaluatie is gericht op bepaling van cardiovasculaire risicofactoren of bijkomende ziekten, op detectie van eventuele oorzaken van de hypertensie en bepaling van eventuele orgaanschade door de hypertensie. Het lijkt rationeel om ook bij vrouwen met hypertensie die zwanger willen worden, het algemeen geldende behandeladvies aan te houden (zie tabel 1)<sup>1 10 21</sup>. Literatuur waarin aangetoond wordt dat preconceptionele behandeling een verbetering van de perinatale uitkomst geeft, ontbreekt echter.

## Therapie

### • Niet-farmacologische therapie

Behandeling van hypertensie begint meestal met advisering van een gezonde levensstijl met beperking van keukenzout, gewichtsreductie bij overgewicht, een dieet met veel groenten en fruit met weinig vet, vermindering van overmatig alcoholgebruik, stoppen met roken en regelmatige lichamelijke activiteit<sup>22</sup>. Het is niet bewezen dat deze maatregelen, afgezien van stoppen met roken en alcoholgebruik, een gunstig effect op de zwangerschapsuitkomst hebben.

### • Farmacologische therapie

#### *Voedingssupplementen.*

Gebruik van calcium, magnesium, zink of foliumzuur heeft geen aantoonbaar effect, tenzij een deficiëntie hiervan bestaat<sup>23</sup>.

#### *Acetylsalicylzuur.*

Hoewel in een groot aantal studies het gebruik van acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie bij vrouwen met een verhoogd risico is onderzocht, is er slechts één studie waarbij een subgroep van vrouwen met chronische hypertensie separaat geëvalueerd werd. In deze subgroep werd geen effect op de incidentie van pre-eclampsie aangetoond (n = 774; RR 1,1; 95%-CI 0,8-1,4)<sup>24</sup>.

#### *Antihypertensiva.*

Ferrer et al. selecteerden gerandomiseerde studies betreffende de behandeling van matige hypertensie in de zwangerschap (systolisch < 170 mmHg en diastolisch < 110 mmHg) waarin vrouwen met chronische hypertensie opgenomen waren, en extraheerden de gegevens van deze subgroep (totaal 1055 vrouwen) [25]. De studies waren onderling niet goed te vergelijken door verschillen in inclusiecriteria en gebruikte medicatie. Twee oudere studies (1968 en 1976) lieten een trend zien naar een lagere foetale sterfte voor 24 weken zwangerschapsduur met behandeling. Eén studie<sup>26</sup> liet een trend zien naar een lagere perinatale sterfte, terwijl zes studies geen verschil toonden door therapie. Vermindering van de incidentie van pre-eclampsie werd waargenomen in één van de zes studies die deze uitkomst vermeldden. Deze studie<sup>26</sup> beschreef een vermindering van de incidentie van pre-eclampsie door behandeling met ketanserine en acetylsalicylzuur in vergelijking met alleen acetylsalicylzuur (4% versus 28%) in een Zuid-Afrikaanse (zwarte) populatie met een diastolische bloeddruk >80 mmHg voor 20 weken. In deze laatste studie werd ook een vermindering van abruptio placentae waargenomen (1% versus 9%). Een groot deel van de geïncludeerde vrouwen voldeed niet aan de traditionele definitie van hypertensie. Het is onduidelijk of het beschreven effect ook te verwachten is in een Nederlandse populatie. De beschikbare studies zijn te klein om negatieve of positieve effecten van behandeling van matige hypertensie tijdens de graviditeit te kunnen aantonen of uitsluiten.

De keuze van medicatie zal met name bepaald worden door het ontbreken van aanwijzingen voor negatieve effecten op de foetus. Geen van de mogelijke medicamenten is aantoonbaar beter met betrekking tot het optreden van maternale en perinatale complicaties.

Methyldopa is het enige middel waarvan redelijkerwijs vaststaat dat teratogene effecten ontbreken<sup>27</sup>. In

verband hiermee wordt het algemeen als middel van eerste keus beschouwd.

De bètablokkers atenolol en labetalol worden in een deel van de studies geassocieerd met verminderd geboortegewicht<sup>28</sup>. Deze associatie is niet beschreven bij andere bètablokkers, maar het aantal studies hiermee is beperkt. Mogelijk bestaat een relatie tussen de mate van bloeddrukverlaging en een reductie in geboortegewicht<sup>29</sup>. Labetalol is niet geassocieerd met congenitale afwijkingen, maar de beschikbare literatuur is te gering om een zekere uitspraak hierover te kunnen doen.

Literatuur over gebruik in het eerste trimester van nifedipine, de in de graviditeit meest toegepaste calciumblokker, ontbreekt. Bij gebruik later in de graviditeit, ook in hoge dosering voor weeënremming, zijn geen schadelijke effecten op de foetus of in de neonatale of zuigelingenperiode beschreven.

Angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) of angiotensine-antagonisten worden in de zwangerschap ontraden wegens een beperking van de foetale nierfunctie, hypotensie en mogelijk foetale sterfte<sup>30</sup>. Enkele beschrijvingen van onbedoeld gebruik in het eerste trimester maakten geen melding van congenitale afwijkingen<sup>31</sup> <sup>32</sup>.

Combinatie van medicamenten in lage dosering bij de behandeling van chronische hypertensie verhoogt de effectiviteit en vermindert de bijwerkingen in vergelijking met monotherapie<sup>33</sup>. Er bestaan echter geen vergelijkende studies tussen monotherapie en multitherapie bij zwangere vrouwen.

### *Diuretica.*

Bij behandeling van hypertensie is de combinatie van een vaatverwijder met een thiazidediureticum een veel toegepaste therapie. In de zwangerschap worden diuretica over het algemeen ontraden omdat een vermindering van plasmavolume werd beschreven<sup>34</sup>. In een meta-analyse van gerandomiseerde studies werd echter geen nadelig foetaal of maternaal effect waargenomen<sup>35</sup>. Deze review verstreekte geen informatie over de foetale groei. Het is onwaarschijnlijk dat thiazide- of lisdiuretica geassocieerd zijn met congenitale afwijkingen<sup>36</sup>. Aangezien geen positieve effecten beschreven zijn van gebruik van diuretica bij vrouwen met een ongecompliceerde hypertensie, wordt voorschrijven alleen op deze indicatie niet geadviseerd. Bij vrouwen die wegens een cardiovasculaire of renale aandoening diuretica gebruiken, kan de medicatie gecontinueerd worden.

### *Conclusie.*

In het algemeen wordt geadviseerd de keuze van behandelen van personen met hypertensie te bepalen aan de hand van de hoogte van de bloeddruk en het bestaan van risicofactoren of orgaanschade. Bij vrouwen met een bloeddruk systolisch < 160 mmHg en diastolisch < 100 mmHg en met een leeftijd < 45 jaar die geen orgaanschade hebben, zal op basis hiervan in eerste instantie gekozen worden voor een leefstijladvies en pas bij onvoldoende effect hiervan voor medicatie. Bij een hogere bloeddruk of in aanwezigheid van orgaanschade wordt medicamenteuze behandeling geadviseerd. Hoewel op basis van de beschikbare literatuur niet goed te bepalen is of behandeling van matige hypertensie in de zwangerschap de perinatale uitkomst verbetert en welke afkapwaarde voor behandeling gehanteerd moet worden, lijkt het rationeel bij hypertensie in de eerste helft van de zwangerschap het algemene behandeladvies te volgen.

Medicatie die voor en in het begin van de graviditeit gebruikt werd, kan in principe gecontinueerd worden tijdens de graviditeit, met uitzondering van ACE-remmers.

Bij ontstaan van gesuperponeerde pre-eclampsie, ernstige hypertensie die niet eenvoudig oraal te behandelen is, en met name indien hierbij ook een foetale groeibeperking ontstaat, zal de behandeling in principe klinisch worden uitgevoerd zoals beschreven in NVOG-richtlijn [Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap](#).

Tabel 2 biedt een leidraad voor de keuze van medicatie.

### **Tabel 2**

#### *Antihypertensiva*

medicament	type	dosering	werking	Halfwaarde tijd	veilig 1e trim.	bijwerkingen	lactatie	bijzond
methyl dopa	$\alpha_2$ -receptor-agonist	2-3 x 250-1000 mg	na 3-4 uur, max. na 4-6 uur	20 uur	ja	sedatie (meestal tijdelijk), hoofdpijn, depressie	ja	niet bij leverzie
nifedipine	calcium-antagonist	2 x 10-40 mg retard 1 x 30-90 mg oros	na 1 uur na 2-4 uur	6-11 uur 24 uur	waar-schijnlijk	hoofdpijn, misselijkheid, blozen	ja	capsule principe gebruikte wegens hypoten

labetalol	$\alpha_1$ - en -receptor-antagonist	oraal 3 x 50 - 3 x 200 mg	oraal na 1-4 uur	4-6 uur, korter in graviditeit	waar-schijnlijk	blozen, misselijkheid, braken	ja	bij hoge dosering neonata bradyca hypoten vroeg pr
-----------	-----------------------------------------	------------------------------------	---------------------	--------------------------------------	-----------------	-------------------------------------	----	-------------------------------------------------------------------

NB: Indien monotherapie leidt tot hoge dagdoseringen, nemen de bijwerkingen onevenredig toe en verdient gebruik van een tweede paraat de voorkeur.

## Minimale vereiste zorg en kernaanbevelingen

1. Aan vrouwen die een ernstige hypertensie (systolisch  $\geq 160$  en/of diastolisch  $\geq 110$  mmHg) hebben, die antihypertensiva gebruiken of additionele risicofactoren hebben, wordt een preconceptieel consult bij een gynaecoloog geadviseerd (bewijskracht D).
2. Chronische hypertensie is een reden voor obstetrische zorg in de tweede lijn (bewijskracht D).
3. Het antihypertensivum van eerste keus in het eerste trimester is methyldopa (bewijskracht C).
4. Het wordt geadviseerd om in de eerste helft van de zwangerschap een vergelijkbare behandelgrens aan te houden als ook buiten de zwangerschap gehanteerd wordt, en om, indien het in de tweede helft ontstaat, het beleid te volgen zoals beschreven in NVOG-richtlijn 6, Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (bewijskracht D).
5. Buiten de zwangerschap wordt geadviseerd chronische hypertensie te behandelen zoals aangegeven in tabel 1 (bewijskracht A1).

## Colofon

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 582e ledenvergadering d.d. 16 maart 2005 te Utrecht. De richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door dr. H. Wolf.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening maart 2005

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

[www.nvog.nl/](http://www.nvog.nl/)

## Referenties

### 1 - Chobanian AV

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.

### 2 - Brown MA

Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

Hypertens Pregnancy 2001; 20: IX-XIV.

3 - Burt VL

Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-13.

4 - Bindraban NR

Bindraban NR, Stronks K, Klazinga NS. [Cardiovascular risk factors for Surinamese in the Netherlands: a literature review.] Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147: 1591-4.

5 - Knuist M

Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 430-4.

6 - Higgins JR

Higgins JR, Swiet M de. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. Lancet 2001; 357: 131-5.

7 - Koenen SV

Koenen SV, Franx A, Oosting H, et al. Within-subject variability of differences between conventional and automated blood pressure measurements in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 80: 79-84.

8 - Quinn M

Quinn M. Automated blood pressure measurement devices: a potential source of morbidity in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1303-7.

9 - Natarajan P

Natarajan P, Shennan AH, Penny J, et al. Comparison of auscultatory and oscillometric automated blood pressure monitors in the setting of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1203-10.

10 - Neal B

Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356: 1955-64.

11 - Caritis S

Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 946-51.

12 - Sibai BM

Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. Obstet Gynecol 1986; 67: 517-22.

13 - Redman CW

Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet 1976; 2: 753-6.

14 - Parry S

Parry S, Macones GA, Roth NW, et al. Antiphospholipid antibodies in chronic hypertension: the value of screening during pregnancy. Am J Perinatol 1998; 15: 527-31.

15 - Ananth CV

Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 88: 309-18.

16 - Kramer MS

Kramer MS, Usher RH, Pollack R, et al. Etiologic determinants of abruptio placentae. Obstet Gynecol 1997; 89: 221-6.

17 - Sibai BM

Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. Obstet Gynecol 1983; 61: 571-6.



18 - Rey E

Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 410-6.

19 - McCowan LM

McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 123-9.

20 - Sibai BM

Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998; 339: 667-71.

21 - Sheps SG

Sheps SG. Overview of JNC VI: new directions in the management of hypertension and cardiovascular risk. Am J Hypertens 1999; 12: 65S-72.

22 - Appel LJ

Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003; 289: 2083-93.

23 - Villar J

Villar J, Merialdi M, Gulmezoglu AM, et al. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials. J Nutr 2003; 133: 1606S-25S.

24 - Caritis S

Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998; 338: 701-5.

25 - Ferrer RL

Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol 2000; 96: 849-60.

26 - Steyn DW

Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. Lancet 1997; 350: 1267-71.

27 - Kirsten R

Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 9-36.

28 - Magee LA

Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). The Cochrane Library 2004.

29 - Dadelszen P von

Dadelszen P von, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 87-92.

30 - Tabacova SA

Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review. Reprod Toxicol 2001; 15: 467-78.

31 - Lip GY

Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. Lancet 1997; 350: 1446-7.

32 - Chung NA

Chung NA, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy. Lancet 2001;

357: 1620-1.

**33 - Law MR**

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427.

**34 - Sibai BM**

Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 831-5.

**35 - Collins R**

Collins R, Chalmers I, Peto R. Antihypertensive treatment in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1129.

**36 - Olesen C**

Olesen C, Vries CS de, Thrane N, et al. Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 153-7.

## **Disclaimer**

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).