

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

FOLIA

PHARMACO THERAPEUTICA

Maandelijks tijdschrift
Januari 2005
Volume 32
Nummer 1

Gebruik van antihypertensiva tijdens
de zwangerschap *blz. 1*

De Transparantiefiches: enkele
belangrijke wijzigingen *blz. 6*

Recente Informatie: oktober-
november 2004 *blz. 8*

Geneesmiddelenbewaking: ACE-
inhibitoren en pemfigus *blz. 9*

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het behandelen van jonge vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn, vereist altijd speciale aandacht. Bij deze vrouwen wordt de discussie over de risico-batenverhouding nog belangrijker dan bij minder kwetsbare groepen. Voor de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap gelden dan ook andere criteria dan voor dezelfde aandoening buiten de zwangerschap. Hierbij moet gedacht worden zowel aan de gevaren van hypertensie voor moeder en foetus als aan de mogelijke risico's en ongewenste effecten van de behandeling op beiden. Bij zwangere vrouwen is er dan nog het risico tot ontwikkelen van pre-eclampsie of eclampsie. Omdat gegevens over mogelijke ongewenste effecten van behandeling op de foetus eerder beperkt zijn, is een terughoudende houding aangewezen. Het is ook niet eenvoudig duidelijke adviezen voor een keuze van antihypertensivum te geven, maar ACE-inhibitoren en sartanen dienen zeker vermeden te worden.

De Transparantiefiches zijn bedoeld om arts en apotheker achtergrondinformatie te bieden om de pro's en contra's van verschillende behandelingsopties voor een aantal courante pathologieën af te wegen. Regelmatig wordt deze informatie bijgewerkt met recent verschenen publicaties. In dit nummer worden de tot nu toe verschenen fiches dan ook geactualiseerd.

BEZOEK ONZE WEBSITE <http://www.bcfi.be> of <http://www.cbip.be>

CORRESPONDENTIE

ADMINISTRATIEF

(b.v. adreswijzigingen)

BCFI

p.a. directoraat-generaal Geneesmiddelen

Bischoffsheimlaan 33,

1000 Brussel

fax: 02/227.56.46

e-mail: bcfi@health.fgov.be

INHOUDELIJK

Prof. M. Bogaert

Heymans Instituut

De Pintelaan 185,

9000 Gent

fax: 09/240.49.88

e-mail: Folia@ugent.be

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique), vzw erkend door de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

REDACTIEBUREAU

M. Bogaert (Universiteit Gent) en J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), M.L. Bouffieux (directoraat-generaal Geneesmiddelen, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu), W. Buylaert (Universiteit Gent), G. De Loof (Wetenschappelijke Vereniging der Vlaamse Huisartsen), N. Fierens, R. Gérard (Société Scientifique de Médecine Générale), X. Kurz (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

Verantwoordelijke uitgever:

M. BOGAERT,
Oudburgweg 30,
9830 St.-Martens-Latem

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia.

GEBRUIK VAN ANTIHYPERTENSIVA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Hypertensie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind. Zwangere vrouwen met hypertensie (voorafbestaand of optredend tijdens de zwangerschap) dienen dan ook van dichtbij te worden gevolgd, o.a. in verband met de mogelijke evolutie naar pre-eclampsie. Dit artikel betreft het gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap. Er wordt getracht een antwoord te geven op een aantal vragen. Zijn antihypertensiva doeltreffend tijdens de zwangerschap? Wie en wanneer dient te worden behandeld? Welke antihypertensiva komen in aanmerking en welke worden afgeraden? Daarbij moet de doeltreffendheid steeds worden afgewogen tegenover het nooit volledig uit te sluiten risico van teratogeniteit en embryotoxiciteit.

«Hypertensie tijdens de zwangerschap» wordt gedefinieerd als bloeddrukwaarden gelijk aan of hoger dan 140 mmHg systolisch en/of 90 mmHg diastolisch. «Hypertensie tijdens de zwangerschap» omvat meerdere entiteiten.

- *Chronische hypertensie*: hypertensie die
 - of reeds bestond vóór de zwangerschap,
 - of optreedt vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek,
 - of optreedt na de 20^{ste} zwangerschapsweek maar 12 weken post-partum nog niet verdwenen is.
- *Zwangerschapshypertensie*: hypertensie die optreedt na de 20^{ste} zwangerschapsweek, in afwezigheid van proteïnurie, en verdwijnt binnen de 12 weken post-partum.

Men spreekt van *pre-eclampsie* wanneer, naast hypertensie, proteïnurie aanwezig is, en van *eclampsie* wanneer daarenboven ook convulsies aanwezig zijn.

Hypertensie wordt gezien bij 6 tot 8% van de zwangere vrouwen, en kan gevaarlijk zijn voor moeder (b.v. risico van loslating van de placenta, van hersenbloeding, van acuut nierfalen...) en kind (risico van doodgeboorte en neonatale morbiditeit en mortaliteit). Zwangere vrouwen met hypertensie dienen van dichtbij te worden gevolgd.

- Bij vrouwen met milde tot matig ernstige hypertensie (volgens de *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* gedefinieerd als 140 tot 179 mmHg systolisch, en 90 tot 109 mmHg diastolisch) zonder orgaanschade en met normale nierfunctie, is het risico van complicaties gering.
- Het is vooral bij ernstige hypertensie (volgens de *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* gedefinieerd als bloeddrukwaarden $\geq 180/110$ mmHg), bij chronische hypertensie met voorafbestaand cardiovasculair lijden of nierlijden, en bij pre-eclampsie en eclampsie – zeker als de vrouw reeds

voorafbestaande hypertensie heeft –, dat er complicaties bij moeder en kind te vreezen zijn.

Het doel van de medicamenteuze behandeling is het risico van complicaties bij moeder en kind te verminderen, zonder negatieve gevolgen op korte en lange termijn voor het kind.

Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie en zwangerschapswens is het belangrijk vóór de zwangerschap secundaire hypertensie uit te sluiten, en het bestaan van orgaanschade na te gaan; roken en alcohol dienen te worden vermeden, en bij overgewicht dient vóór de zwangerschap een energiebeperkend dieet te worden aanbevolen; gewichtsreductie tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Dit artikel gaat over gebruik van antihypertensiva. In verband met magnesiumsulfaat was het besluit in de Folia van februari 1996 en februari 2003 dat het ter behandeling van eclampsie een eerste keuze is, en dat het ter preventie van eclampsie een plaats heeft bij vrouwen met ernstige pre-eclampsie waarbij een antihypertensieve behandeling noodzakelijk is. In verband met acetylsalicylzuur was het besluit in de Folia van maart 2002 dat een behandeling in lage dosis een plaats heeft in de preventie van pre-eclampsie bij hoogrisicovrouwen (b.v. vrouwen met antecedenten van pre-eclampsie).

Zijn antihypertensiva doeltreffend tijdens de zwangerschap?

Bij *milde tot matig ernstige hypertensie* gaan antihypertensiva de progressie naar ernstige hypertensie tegen; bij *ernstige hypertensie* geven ze bevredigende bloeddrukcontrole. Er zijn geen overtuigende bewijzen dat antihypertensiva de morbiditeit en mortaliteit verminderen.

- Bij zwangere vrouwen met *milde tot matig ernstige hypertensie* is er evidentie uit placebo-gecontroleerde studies en uit vergelijkende studies dat antihypertensiva de progressie naar ernstige hypertensie tegengaan. Volgens een *Cochrane Review* van studies bij vrouwen met mild tot matig ernstige hypertensie (gedefinieerd als bloeddrukwaarden van 140-169 mmHg/90-109 mmHg) dienden in de studies 9 tot 17 vrouwen te worden behandeld met een antihypertensivum om bij één vrouw ernstige hypertensie te voorkómen. De studies tonen geen duidelijk effect op andere uitkomstparameters zoals noodzaak voor hospitalisatie, risico van cerebrovasculaire accidenten bij de moeder, incidentie van pre-eclampsie, of morbiditeit en mortaliteit bij het kind.

- Volgens een *Cochrane Review* is er bij zwangere vrouwen met *ernstige hypertensie* (niet nader gedefinieerd in de *Cochrane Review*) evidentie dat antihypertensiva de bloeddruk inderdaad verlagen; er zijn om ethische redenen geen placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een uitspraak te doen over het effect op morbiditeit en mortaliteit.

Wie en wanneer behandelen met antihypertensiva?

Zwangere vrouwen met *milde tot matig ernstige hypertensie* zonder orgaanschade of andere risicofactoren komen in aanmerking voor een niet-medicamenteuze aanpak. In aanwezigheid van risicofactoren (b.v. orgaanschade, proteïnurie) dient wel sneller een behandeling te worden gestart. Zwangere vrouwen die *ernstige hypertensie* ontwikkelen of ernaar evolueren dienen steeds te worden behandeld.

Vrouwen met milde tot matig ernstige hypertensie

- Bij vrouwen met chronische, milde tot matig ernstige hypertensie is het risico van cardiovasculaire complicaties binnen de tijdspanne van de zwangerschapsduur gering. Daarenboven is bij een normale nierfunctie de prognose bij moeder en kind meestal gunstig. In de Europese en Amerikaanse richtlijnen is men het er dan ook over eens dat bij vrouwen met chronische, mild tot matig ernstige hypertensie en normale nierfunctie in aanmerking een niet-medicamenteuze aanpak (b.v. strikte follow-up, beperking van de fysieke activiteiten) kan volstaan.
- Het blijft onderwerp van discussie of het zinvol is om bij vrouwen met milde tot matig ernstige hypertensie die reeds vóór de zwangerschap werden behandeld met antihypertensiva, de antihypertensieve behandeling verder te zetten. ACE-inhibitoren en sartanen dienen in ieder geval te worden gestopt (zie verder). Sommigen opteren om de behandeling te stoppen onder nauwlettende supervisie, en te herstarten vanaf bloeddrukwaarden van 150 mmHg systolisch en 95 mmHg diastolisch. Wanneer men wenst af te bouwen, dient dit bij vrouwen met hypertensie sinds meerdere jaren, bij vrouwen met orgaanschade en bij vrouwen die meerdere antihypertensiva gebruiken, in ieder geval zeer voorzichtig te gebeuren, en de behandeling moet bij deze vrouwen herstart worden vanaf bloeddrukwaarden van 140 mmHg systolisch en 90 mmHg diastolisch. [N.v.d.r.: een door ons geraadpleegd expert zou bij een zwangere vrouw met orgaanschade zelfs zeer terughoudend zijn om de behandeling af te bouwen of te stoppen, tenzij hypotensie in die mate aanwezig is dat ze de perfusie bij het kind in het gedrang kan brengen.]
- Bij vrouwen die milde tot matig ernstige hypertensie ontwikkelen tijdens de zwangerschap, wordt in de Europese richtlijnen aanbevolen een behandeling te starten vanaf 150 mmHg systolisch en 95 mmHg diastolisch; in aanwezigheid van risicofactoren (b.v. proteïnurie) raadt men aan een behandeling reeds te starten vanaf 140 mmHg systolisch en 90 mmHg diastolisch. Volgens de Amerikaanse *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* zou men kunnen wachten met antihypertensiva zolang de bloeddruk bij de moeder maar licht is verhoogd; sommigen raden aan een behandeling te starten vanaf 100 tot 105 mmHg diastolisch, anderen pas vanaf 110 mmHg diastolisch.

Vrouwen die ernstige hypertensie ontwikkelen of ernaar evolueren

Dit is een urgentiesituatie, met noodzaak voor hospitalisatie. Ernstige hypertensie houdt een risico in van aantasting van de bloedvaten bij de moeder en daardoor risico van loslating van de placenta, en gaat gepaard met een verhoogde moederlijke sterfte. Een antihypertensieve behandeling is dan ook zeker aangewezen. Bij vrouwen met pre-clampsie kunnen antihypertensiva de toestand stabiliseren zodat er meer tijd is om een veilige bevalling mogelijk te maken.

Welke antihypertensiva?

De beschikbare studies laten niet toe om een bepaald antihypertensivum naar voor te schuiven als eerste keuze. ACE-inhibitoren en de sartanen moeten zeker vermeden worden.

De gegevens over doeltreffendheid en de veiligheid van antihypertensiva tijdens de zwangerschap zijn meestal gesteund op kleinschalige studies of klinische ervaring. [In verband met geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, zie ook Folia december 2001]. De gegevens laten niet toe een bepaald antihypertensivum naar voor te schuiven als eerste keuze. Over de ACE-inhibitoren en sartanen bestaat unanimititeit dat ze niet mogen worden toegediend tijdens de zwangerschap. Nog volgende opmerkingen.

- *Methyldopa* wordt door sommigen naar voor geschoven als eerste keuze, dit op basis van de ervaring met dit middel en het ontbreken van evidentie van een nadelig effect op de uteroplacentaire en de foetale bloedstroom. Ook werden geen ontwikkelingsstoornissen gevonden bij kinderen die in utero aan methyldopa waren blootgesteld. Anderzijds zijn er de ongewenste effecten van methyldopa zoals sedatie, duizeligheid en leverfunctiestoornissen.
- Met de *β-blokkers* zijn heel wat, zij het kleinschalige, studies gepubliceerd. Er is vooropgesteld dat *β*-blokkers leiden tot intra-uteriene groei-vertraging, met “*small for gestational age babies*”. Dit is echter vooral gebaseerd op de resultaten van één placebo-gecontroleerde studie met atenolol per os, vroegtijdig toegediend in de zwangerschap. Het is daarenboven niet zeker of dit effect, gezien met atenolol, ook optreedt met andere *β*-blokkers of met antihypertensiva van andere klassen. *β*-blokkers lijken het risico van neonatale bradycardie te verhogen.
- Met de *calciumantagonisten* bestaat weinig ervaring tijdens de zwangerschap, en de meeste gegevens betreffen gebruik op het einde van de zwangerschap. Een cohortstudie over gebruik in het eerste trimester toonde geen verhoogd risico van majeure misvormingen. Onder de calciumantagonisten bestaat tijdens de zwangerschap de meeste ervaring met nifedipine. Indien men beslist nifedipine toe te dienen, wordt een preparaat met vertraagde

vrijstelling aanbevolen gezien er met nifedipine in een preparaat met normale (niet-vertraagde) vrijstelling risico is van plotse bloeddrukdaling en/of reflexe tachycardie. Calciumantagonisten verhogen het risico van hypotensie wanneer gebruikt in combinatie met magnesiumsulfaat.

- *Diuretica* worden zelden gebruikt tijdens de zwangerschap gezien het theoretische risico dat zij het reeds verminderde circulerende bloedvolume bij vrouwen met pre-eclampsie verder verminderen. Toch worden in de aanbevelingen diuretica niet formeel gecontra-indiceerd, tenzij in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (pre-eclampsie en intra-uteriene groeivertraging). Ook neemt men aan dat bij vrouwen met vooraf bestaande hypertensie die reeds worden behandeld met een thiazide in lage dosis, dit kan verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- *Hydralazine* wordt soms toegepast, intraveneus of intramusculair, bij ernstige hypertensie. In de aanbevelingen van de Amerikaanse *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* is hydralazine een eerste keuze bij zwangere vrouwen met ernstige hypertensie en pre-eclampsie. Een recente meta-analyse vindt echter geen argumenten om hydralazine aan te bevelen als eerste keuze bij ernstige hypertensie: in de klinische studies waarbij hydralazine intraveneus werd vergeleken met andere antihypertensiva - vooral labetalol (i.v.), nifedipine (i.m., sublinguaal, per os) of ketanserine (i.v.) -, gaf hydralazine frequenter problemen bij de moeder (b.v. hypotensie, nood voor keizersnede) en het kind (b.v. effect op hartfrequentie); de klinische studies die werden ingesloten in de meta-analyse waren kleinschalig, en verschilden onderling nogal qua methodologie en patiëntkarakteristieken.
- *ACE-inhibitoren en sartanen* zijn gecontra-indiceerd tijdens de ganse duur van de zwangerschap: ze kunnen leiden tot foetale nierinsufficiëntie, met mogelijk oligohydramnion en secundaire effecten zoals longhypoplasie, dysmorphieën, intra-uteriene groeivertraging en intra-uteriene vruchtdood. Voor de sartanen zijn er minder gegevens, maar het is waarschijnlijk dat dezelfde risico's gelden.

Nota

De lijst van belangrijke referenties gebruikt voor dit artikel is te consulteren op onze website (www.bcfi.be) of kan toegestuurd worden (zie correspondentie-adres).