

## GENEESMIDDELEN EN ZWANGERSCHAP

Afwegen van de voor- en nadelen van het gebruik van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap blijft moeilijk. Het is belangrijk zich goed te informeren over de evidentie daaromtrent, reeds vóór de zwangerschap. De evidentie is echter vaak beperkt. In dit artikel komt, naar aanleiding van recente publicaties, het gebruik tijdens de zwangerschap van statines, anti-epileptica, opiaten in het kader van substitutietherapie, decongestionerende middelen en lidocaïne-gel aan bod.

In de inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt aandacht besteed aan de problematiek van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap, en ook in de Folia kwam dit reeds aan bod [Folia december 2001]. Het is niet gemakkelijk de voor- en nadelen van het gebruik van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap af te wegen. Experimenten bij het dier zijn in dat verband weinig voorspellend, en conclusieve gegevens bij de mens over eventuele schadelijke effecten bij de vrucht zijn meestal niet beschikbaar. Anekdotische rapporten laten zelden conclusies toe: majeure congenitale afwijkingen treden ook op zonder dat de moeder tijdens de zwangerschap een geneesmiddel nam, met een achtergrondfrequentie geschat op 2 à 4 %.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt aangeduid voor welke geneesmiddelen een schadelijk effect bewezen is of vermoed wordt; het niet vermelden betekent evenwel zeker niet dat veiligheid is bewezen. Het is zeker nuttig steeds de bijsluiter en eventueel gespecialiseerde bronnen te raadplegen: een aantal referenties worden gegeven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (editie 2006, blz. 14).

De *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* is op haar website gestart met het verstrekken van aanbevelingen over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap; in oktober 2006 betrof de informatie bepaalde geneesmiddelen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, en bepaalde antibiotica (informatie via <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcops/051102.htm>).

In de Folia werd de laatste jaren aandacht besteed aan het gebruik van volgende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap: anti-epileptica [Folia april 2002], geneesmiddelen gebruikt bij urineweginfecties [Folia december 2003], antihypertensiva [Folia januari 2005], antidepressiva [Folia mei 2006], ACE-inhibitoren en sartanen [Folia augustus 2006].

Hieronder worden recente publicaties aangehaald over statines, anti-epileptica, opiaten in het kader van substitutietherapie, decongestionerende middelen en lidocaïne-gel.

- I.v.m. **statines en zwangerschap** wordt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium het volgende vermeld: “De statines zijn gecontra-

indiceerd tijdens de zwangerschap, gezien de mogelijke interferenties met de foetale steroïdsynthese en onvoldoende bewijs van onschadelijkheid bij de mens." Volgens de auteurs van een artikel in *La Revue Prescrire* [2005;25:748-9] suggereren de beschikbare gegevens inderdaad dat statines teratogeen zijn. Ze baseren zich daarvoor op een analyse van meldingen bij de Amerikaanse *Food and Drug Administration* over zwangere vrouwen die waren blootgesteld aan een statine in de periode 1987-2001: van de 214 geanalyseerde rapporten waren er misvormingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel en de ledematen bij 8 kinderen. Hoewel deze gegevens geen bewijs leveren, suggereren zij een rol van het statine. Wel werden bepaalde misvormingen bij meerdere van deze kinderen teruggevonden, en sommige treden spontaan, dus zonder inname van een geneesmiddel, slechts zeer zelden op.

- De problematiek van **anti-epileptica en zwangerschap** kwam aan bod in de Folia van april 2002: enerzijds is er het teratogeen effect van de anti-epileptica, anderzijds is het voortzetten van de anti-epileptische behandeling bij een zwangere vrouw met epilepsie dikwijls noodzakelijk, gezien men zeker aanvallen tijdens de zwangerschap wenst te vermijden. We schreven dat de anti-epileptica valproïnezuur, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, het meest in verband worden gebracht met een teratogeen effect, met o.a. majeure congenitale afwijkingen zoals neuraalbuisdefecten, hartafwijkingen, gespleten gehemelte. Er zijn weinig vergelijkende studies naar verschillen in risico tussen deze anti-epileptica, en daarenboven zijn gegevens over recenter geïntroduceerde anti-epileptica schaars. Op basis van een observationele studie naar de zwangerschapsuitkomst bij 333 vrouwen, is gesuggereerd dat valproïnezuur meer problemen stelt dan bepaalde andere anti-epileptica (lamotrigine, carbamazepine, fenytoïne). Het effect van valproïnezuur was dosis-afhankelijk, maar bij lage dosis (500 mg tot 1 g per dag) was de incidentie vergelijkbaar met de andere middelen [*Neurology* 2006;67:407-12]. Ook de gegevens van de *UK Epilepsy and Pregnancy Registry* en de *North American Pregnancy Registry* suggereren voor valproïnezuur een hoger risico van majeure congenitale afwijkingen dan voor sommige andere anti-epileptica; ook voor lamotrigine, een recenter geïntroduceerd anti-epilepticum, wijzen deze registers op een teratogeen effect [*Brit. Med. J.* 2006;333:615-6; [www.fda.gov/cder/drug/infopage/lamotrigine/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/lamotrigine/default.htm)]. Hoewel dergelijke observationele gegevens geen causaliteit bewijzen, versterken ze de aanbevelingen om te trachten in geval van zwangerschapswens de noodzaak van anti-epileptische behandeling te herevalueren, bij voorkeur te behandelen met één enkel anti-epilepticum aan de laagst doeltreffende dosis, en foliumzuur (4 mg p.d.) periconceptioneel te starten ter preventie van neuraalbuisdefecten.

- De aanpak van **zwangere vrouwen met opiaatverslaving** kwam recent aan bod in *La Revue Prescrire* [2005;25:836-41]. Een dergelijke aanpak gebeurt best multidisciplinair en in gespecialiseerd milieu. Er is evidentie dat bij deze vrouwen substitutie met methadon (de eerste keuze gezien de grotere ervaring) of met buprenorfine een betere uitkomst geeft voor moeder en kind, dan wanneer de vrouw het oorspronkelijk opiaat blijft verder nemen, of dan wanneer

de vrouw het opiaat bruusk stopt zonder dat substitutie wordt ingesteld. Substitutietherapie gaat meestal gepaard met een betere (psycho-sociale) begeleiding van de zwangere vrouw, wat voor een groot deel de betere uitkomst waarschijnlijk verklaart. De gegevens tot nu toe verzameld met methadon en buprenorfine, wijzen niet op een teratogeen effect. Wel treden, ook in geval van substitutie met methadon of buprenorfine bij de moeder, bij de pasgeborene frequent dervingsverschijnselen op, meestal binnen de 48 uur na de geboorte. Deze noodzaken in ernstige gevallen een medicamenteuze behandeling van de pasgeborene: volgens een analyse van de *Cochrane Collaboration* is een opiaat, bv. morfine, daarbij waarschijnlijk de beste keuze als initiële behandeling; andere geneesmiddelen (fenobarbital, diazepam) lijken geen voordeel te hebben t.o.v. morfine, ook niet voor het vermijden van convulsies.

- Een epidemiologische studie, op basis van gegevens uit Zweden in de periode 1995–2002, toont dat bij kinderen wiens moeder **tijdens de zwangerschap een oraal decongestionnerend middel** had genomen (n=4.213), de incidentie van congenitale afwijkingen niet hoger was dan wat wordt verwacht in de bevolking in het algemeen [*Am J Obs Gynecol* 2006;194:480-5]. Deze gegevens zijn bemoedigend, maar geven geen vrijbrief om bij zwangeren met rhinitis dergelijke middelen voor te schrijven. Ook dient vermeld dat voor pseudoefedrine enkele jaren geleden een verhoogd risico van gastroschisis is gesuggereerd [zie Folia maart 2002]. Anderzijds zijn met de vasoconstrictoren ongewenste effecten beschreven zoals hypoxie en tachycardie (bij de foetus), en alkalose en hypertensie (bij de moeder), en kan vermindering van de uteroplacentaire bloedvoorziening niet worden uitgesloten.

- We ontvingen recent een vraag over eventuele problemen bij gebruik van een **gel op basis van lidocaïne** (Xylocaïne Gel®) in het eerste trimester van de **zwangerschap**, in het kader van colonoscopie. Er zijn met lidocaïne bij dergelijk gebruik geen problemen beschreven; gezien in principe de toxiciteit van lidocaïne dosisafhankelijk is, is de kans bijzonder klein dat bij gebruik van lage doses lidocaïne als gel bij coloscopie, problemen zouden optreden. Bij gebruik van lidocaïne in hoge doses tijdens de partus (bv. epiduraal) werden de te verwachten effecten bij de pasgeborene gezien (o.a. verminderde spier-tonus, depressie van het centrale zenuwstelsel met lage Apgar-score).