

Gebruik van potentieel teratogene en/of foetotoxische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap: een studie van de Onafhankelijke Ziekenfondsen

Volgens een studie van de Onafhankelijke Ziekenfondsen over de terugbetaalbare geneesmiddelen die in de periode 2014-2016 werden afgehaald op naam van een zwangere vrouw aangesloten bij deze ziekenfondsen, was er in ongeveer 7% van de zwangerschappen blootstelling aan een - volgens de toegepaste methodologie - teratogeen en/of foetotoxisch geneesmiddel. Gebruik van een NSAID in het 3^{de} trimester was meest frequent. Valproïnezuur en isotretinoïne, twee sterk teratogene geneesmiddelen, bleken toch ook nog in een aantal zwangerschappen te zijn gebruikt. Hopelijk kan de blootstelling *in utero* aan deze twee geneesmiddelen nog verder dalen dankzij de recent verscherpte maatregelen.

Het is belangrijk dat gezondheidswerkers toegang hebben tot degelijke informatie over de potentiële risico's van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap. De bronnen Lareb (Nederland) en CRAT (Frankrijk), gebruikt in deze studie, zijn zeker degelijke bronnen en zijn vrij te raadplegen. Het BCFI steunt voor de informatie in het Repertorium op het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al.), alsook op Lareb en CRAT [voor meer informatie, zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium].

De Onafhankelijke ziekenfondsen publiceerden op 13 november 2018 een studie over het gebruik van potentieel teratogene (gedefinieerd als “misvormingen veroorzakend”) of foetotoxische (gedefinieerd als “met negatief effect op ontwikkeling of gezondheid van het ongeboren kind”) geneesmiddelen bij zwangere vrouwen.¹ Het gaat om een analyse van de terugbetaalbare geneesmiddelen die in de periode 1/1/2014 - 31/12/2016 werden afgehaald (ook in het ziekenhuis) op naam van een zwangere vrouw aangesloten bij de Onafhankelijke ziekenfondsen. De studie bevat dus geen informatie over niet-terugbetaalde geneesmiddelen (op voorschrift of vrij te verkrijgen). Potentieel “teratogene” en “foetotoxische” geneesmiddelen die volgens de bronnen Lareb (Nederland) en CRAT (Frankrijk) “verboden” zijn tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes van de zwangerschap), werden geïdentificeerd. Teratogene geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap gebruikt mogen worden omdat er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat (carbamazepine, lithium, ...), werden niet geanalyseerd.

De resultaten in het kort

- Er waren in de betreffende periode (3 jaar) 68.500 bevallingen bij 63.736 vrouwen. In 83% van de zwangerschappen werd een terugbetaald geneesmiddel afgehaald, gemiddeld 4 verschillende geneesmiddelen per zwangerschap (mediaanwaarde: 3 verschillende geneesmiddelen).
- In 6,9% van de zwangerschappen (dus 1 zwangerschap op 14) werd een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel dat volgens Lareb of CRAT verboden is tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes van de zwangerschap), geïdentificeerd. De **top 4** is als volgt.
 1. NSAID's/acetylsalicylzuur in het 3^{de} trimester: 4,7 % van de zwangerschappen (vooral diclofenac en ibuprofen).
 2. Misoprostol in de specialiteit Cytotec®: 0,5% van de zwangerschappen, en in 90% van de gevallen afgeleverd in het ziekenhuis één of meer dagen voor de bevalling. Het gaat hier dus om (*off-label*) gebruik ter inductie van de arbeid.
 3. Gejodeerde contrastmiddelen: 0,5% van de zwangerschappen.
 4. Antibiotica: een aminoglycoside in 0,45% van de zwangerschappen, een tetracycline in 0,38% van de zwangerschappen.
- In het rapport wordt in het bijzonder aandacht besteed aan het gebruik van valproïnezuur (in 56 zwangerschappen) en isotretinoïne (in 10 zwangerschappen), twee geneesmiddelen waarvan de

teratogene eigenschappen goed gekend zijn.



- Uit de analyse blijkt dat de meeste vrouwen die valproïnezuur of isotretinoïne reeds namen in de 6 maanden vóór de zwangerschap, het middel stopten zodra ze zwanger waren: 65 van 98 vrouwen voor valproïnezuur (dus 33 vrouwen zetten de behandeling verder); 51 van 55 vrouwen voor isotretinoïne (dus 4 vrouwen zetten de behandeling verder).
- Bijkomend werd vastgesteld dat 23 vrouwen valproïnezuur namen tijdens de zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. Dit is verontrustend.
- Ook werd vastgesteld dat 6 vrouwen isotretinoïne namen tijdens de zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. Dit is verontrustend.

- Het aandeel zwangere vrouwen dat een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel nam, was hoger bij vrouwen ouder dan 35 jaar en bij vrouwen uit kansarme milieus.

Enkele commentaren

- Ondanks de vele beperkingen van deze studie (louter terugbetaalde geneesmiddelen; geen gegevens over werkelijke inname van het geneesmiddel; geen gegevens over de indicaties; geen gegevens over de afloop van de zwangerschap enz.) levert de studie een interessant beeld op van het gebruik van potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen door zwangere vrouwen.
- De risico's van **NSAID's en salicylaten** bij gebruik tijdens het 3^{de} trimester van de zwangerschap zijn lang gekend en goed beschreven. In het Repertorium (hoofdstuk 9.1.) vermelden we: **"Derde trimester: bij herhaald gebruik, verlenging van de zwangerschap en van de partus, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en pulmonale hypertensie. Zelfs bij kortdurend gebruik kunnen bij de foetus en de pasgeborene nierinsufficiëntie (met mogelijk oligohydramnion) en hartfalen optreden"**. Daarnaast dient vermeld dat ook het gebruik van NSAID's in het 1^{ste} trimester af te raden is: er is het risico van spontane abortus en vermoeden van een teratogeen effect.
- **Misoprostol** wordt wegens zijn uterusstimulerend effect gebruikt ter uitlokking van abortus, ter inductie van de arbeid en bij postpartumbloeding. Cytotec® wordt reeds jaren *off-label* gebruikt in deze indicaties. In Frankrijk besliste de verantwoordelijke firma in maart 2018 om de specialiteit Cytotec®, ook in Frankrijk *off-label* gebruikt ter inductie van de arbeid, uit de markt te nemen omwille van meldingen van baarmoederruptuur en overlijden van moeder en kind (te sterke weeën en slechte zuurstoftoevoer bij het kind).² De specialiteit op basis van misoprostol voor vaginaal gebruik (Mysodelle®) die specifiek vergund was voor inductie van de arbeid, is uit de markt genomen in december 2018 (voor Mysodelle® was in 2017 gewaarschuwd voor optreden van te frequent optredende weeën die soms niet afnamen ondanks gebruik van een tocolyticum³).
- Dit rapport wijst erop dat in de onderzochte periode toch nog een aantal zwangere vrouwen blootgesteld zijn aan **valproïnezuur** en **isotretinoïne**, twee geneesmiddelen met nochtans goed gekende, sterk teratogene eigenschappen. We kennen de indicaties niet, maar het feit dat bij enkele vrouwen deze geneesmiddelen gestart werden tijdens de zwangerschap is toch verontrustend. Voor valproïnezuur kan het dat in bepaalde gevallen van epilepsie, wanneer geen alternatief beschikbaar is en na analyse van de voor- en nadelen, besloten wordt om het middel voort te zetten tijdens de zwangerschap, mits goede opvolging. Voor isotretinoïne daarentegen is er geen enkele indicatie die opweegt tegen het teratogene risico, en is gebruik tijdens de zwangerschap dus in geen geval gerechtvaardigd. Recent zijn voor valproïnezuur en isotretinoïne nog **verscherpte maatregelen** genomen om blootstelling in utero te vermijden. Hopelijk zullen deze de blootstelling nog verder doen dalen.
 - In verband met **valproïnezuur**: zie Folia maart 2015 en, voor de verscherpte maatregelen, Folia juni 2018 (absolute contra-indicatie tijdens de zwangerschap, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is; bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd is valproïnezuur enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma).
 - In verband met **isotretinoïne**: zie de rubriek "Medegedeeld door het Centrum voor geneesmiddelenbewaking" in dit nummer van de Folia: een nieuw

zwangerschapspreventieprogramma is van toepassing

- Het is belangrijk dat gezondheidswerkers snel toegang hebben tot degelijke informatie over de potentiële risico's van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap. De bronnen Lareb (Nederland) en Crat (Frankrijk), beide vrij te consulteren, zijn zeker degelijke bronnen. Het BCFI steunt voor de informatie in het Repertorium op het standaardwerk *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al., een betalende bron), alsook op Lareb en Crat. Het blijft een probleem dat voor veel geneesmiddelen, recent geïntroduceerde maar ook oude geneesmiddelen, dikwijls zeer weinig gegevens beschikbaar zijn. Daarenboven worden dezelfde gegevens door verschillende redacties soms anders geïnterpreteerd en zijn de adviezen niet steeds unaniem. In het Repertorium trachten we beknopt de belangrijkste informatie te geven, waarbij zoveel mogelijk wordt rekening gehouden met gegevens bij de mens. De meest ernstige problemen worden in het Repertorium vetjes weergegeven in de rubrieken 'Zwangerschap en borstvoeding' of 'Contra-indicaties'. Voor meer informatie, zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium en Inl.6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding.

Specifieke bronnen

1 Onafhankelijke ziekenfondsen. Studie. Teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die in België gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Via <https://www.mloz.be/nl/content/8-op-de-10-zwangere-vrouwen-nemen-minstens-een-geneesmiddel-0>

2 Zie <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué>

3 Zie https://www.fagg.be/sites/default/files/content/dhpc_mysodrelle_nl_-_website.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.