

Is paracetamol veilig op het einde van de zwangerschap? □

Er werden gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus gemeld bij pasgeborenen van wie de moeder was blootgesteld aan paracetamol op het einde van de zwangerschap. Een lezer stelde ons de vraag of het niet wenselijk zou zijn om voor paracetamol de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in het Repertorium aan te passen.

Het risico is beperkt, maar een voorzichtige houding is raadzaam.

Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, moet de risicobatenverhouding worden beoordeeld.

- Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag.
- Bij koorts tijdens het 3^e trimester (met risico van uitlokken van weeën en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's.

In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt.

Context

Voor paracetamol stond in onze rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in het Repertorium: "*Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding*". In 2019 raadde *La Revue Prescrire*¹ echter aan om voorzichtig te blijven met het toedienen van paracetamol tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, omdat er gevallen zijn gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus. Naar aanleiding van dat artikel vroeg een lezer zich af of er uit voorzorg niet beter zou worden aangeraden de inname te beperken tot 500 mg 3x/dag, dus maximaal 1,5 g/dag.

Literatuurgegevens

- *La Revue Prescrire* bespreekt een artikel waarin sprake is van 25 meldingen van foetussen of pasgeborenen met een vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus.^{1,2} Paracetamol was het enige geneesmiddel dat de moeders gebruikten, wat suggereert dat paracetamol het causaal geneesmiddel is.
- Paracetamol zou een zwak inhiberend effect hebben op de synthese van de prostaglandines die betrokken zijn bij de permeabiliteit van de ductus arteriosus. In de literatuur wordt vermeld¹ dat paracetamol, net als NSAID's, kan worden gebruikt bij premature pasgeborenen om de sluiting van de ductus arteriosus te versnellen. Dat effect zou de gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus kunnen verklaren.
- In 19 van de 25 gevallen werd paracetamol gedurende 4 dagen tot 1 week ingenomen. De dosis die de moeders namen, was echter niet altijd duidelijk. Volgens *La Revue Prescrire* was de dosis, indien bekend, "in de meeste gevallen" minstens 1 500 mg per dag en in 2 gevallen lager dan 1 500 mg.
- Op basis van die vaststelling besluit *La Revue Prescrire* dat paracetamol de eerste keuze blijft als pijnstiller tijdens de zwangerschap (wanneer niet-medicamenteuze maatregelen falen), maar dat voorzichtigheid geboden blijft wegens het mogelijke risico op vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus door de inname van paracetamol op het einde van de zwangerschap (vooral bij doses $\geq$ 1 500 mg per dag gedurende meerdere dagen). De gekozen drempeldosis van 1 500 mg per dag is gebaseerd op beperkte gegevens.

Wat onze bronnen zeggen

- Volgens *Le Crat*³ en *Briggs*⁴ kan paracetamol worden gebruikt ongeacht het trimester van de zwangerschap, gedurende een zo kort mogelijke periode. Ze vermelden geen risico op vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus.

- Volgens *Lareb*⁵ is het verband tussen paracetamol en het risico op sluiting van de ductus arteriosus onzeker. *Lareb* verwijst naar een studie van 604 zwangerschappen met blootstelling aan paracetamol: er werden geen gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus gezien.⁶ Als er een risico bestaat, is het volgens *Lareb* zeer klein, er ook rekening mee houdende dat paracetamol frequent wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. *Lareb* besluit dat paracetamol de eerste keuze blijft bij pijn en koorts tijdens de zwangerschap en adviseert om het slechts gedurende een zo kort mogelijke periode en in zo laag mogelijke dosering te gebruiken.

Conclusies van het BCFI

- Het aantal gerapporteerde gevallen van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus dat in verband kan worden gebracht met het gebruik van paracetamol op het einde van de zwangerschap is klein, rekening houdend met het wijdverbreide gebruik van paracetamol bij pijn en koorts tijdens de zwangerschap. Maar ook al lijkt het risico klein, het is niet verwaarloosbaar: de gevolgen voor de foetus of de pasgeborene zijn ernstig.
- *La Revue Prescrire* vermeldt voor doseringen van $\geq 1\ 500$ mg per dag een risico, maar in verschillende gerapporteerde gevallen was de maximale ingenomen dagdosis paracetamol onbekend (zie hierboven). Meer gegevens zijn noodzakelijk om te bepalen vanaf welke drempeldosis er een risico is.
- Paracetamol blijft de voorkeur genieten als pijnstiller tijdens de zwangerschap, omdat de veiligheid ervan beter is aangetoond dan die van andere pijnstillers. NSAID's worden afgeraden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap en zijn gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester. Ook metamizol is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester. Opioiden worden afgeraden gedurende heel de zwangerschap en kunnen respiratoire depressie veroorzaken bij gebruik tijdens de bevalling.
- We kunnen onze formulering in het Repertorium echter nuanceren. In geval van **pijn** bij zwangere vrouwen moet paracetamol in een zo laag mogelijke dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode worden ingenomen om de mogelijke risico's te beperken. Zwangere vrouwen zouden geadviseerd kunnen worden om het gebruik van paracetamol uit voorzorg te beperken tot maximaal 500 mg 3x/dag tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.
- Wat de behandeling van **koorts** bij zwangere vrouwen betreft, is het noodzakelijk om de winst af te wegen tegen de risico's. We weten dat koorts het risico op weeën en vroeggeboorte verhoogt. Met 1,5 g/dag dreigt de koorts echter onderbehandeld te worden en zo vroeggeboorte te veroorzaken. Volgens *Briggs* is het gebruik van paracetamol tegen koorts in het algemeen gunstiger dan de risico's die eraan verbonden zijn.⁴
- Daarom hebben we beslist om de rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* in verband met paracetamol aan te passen als volgt:
Volgens onze bronnen mag paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Er zijn echter zelden gevallen gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus bij gebruik van paracetamol tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, vooral bij doses van minstens 1,5 g/dag. Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, moet de risico-batenverhouding worden beoordeeld. Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag. Bij koorts tijdens het 3^e trimester (met risico van uitlokken van weeën en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's en kan een dosis > 1 500 mg/dag gerechtvaardigd zijn. In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt."

Specialiteitsnamen:

- Paracetamol: Algostase Mono®, Witte Kruis Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (zie Repertorium)
- Paracetamol + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur (zie Repertorium)
- Paracetamol + NSAID (zie Repertorium)

- Paracetamol + codeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + codeïne + coffeïne (zie Repertorium)
- Paracetamol + tramadol (zie Repertorium)
- Paracetamol + chloorfenamine (zie Repertorium)
- Paracetamol + pseudo-efedrine (zie Repertorium)

Bronnen

1 Prescrire Rédaction. « Paracétamol en fin de grossesse : un facteur de fermeture prématurée du canal artériel ». La Revue Prescrire, octobre 2019, tome 39, N°432.

2 Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019 Jan;85(1):245-251. doi: 10.1111/bcp.13778. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30300944; PMCID: PMC6303200.

3 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Le Crat). Paracétamol-Grossesse. Geraadpleegd op 8 maart 2024. <https://www.lecrat.fr/4165/>

4 Briggs, Gerald, G. et al. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. Available from: VitalSource Bookshelf, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.

5 Lareb. Paracetamol tijdens de zwangerschap. Geraadpleegd op 8 maart 2024.<https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Paracetamol-tijdens-de-zwangerschap>

6 Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. BJOG. 2019 Dec;126(13):1560-1567. doi: 10.1111/1471-0528.15872. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31310697.

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.