

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Welke geneesmiddelen verhogen het risico op een spontane abortus?

Inleiding

In januari 2025 heeft het tijdschrift *La Revue Prescrire* een artikel gepubliceerd over het optreden van miskramen in het eerste zwangerschapstrimester ten gevolge van geneesmiddelengebruik.¹ We hebben deze lijst aangevuld aan de hand van onze bronnen en de geneesmiddelen die beschikbaar zijn in België (zie Opm. hieronder).

Miskraam

Een spontane abortus, of miskraam, wordt gedefinieerd als een **onvrijwillig en spontaan verlies** van een zwangerschap in de eerste 24 weken. De symptomen bestaan uit bloedingen, pijn in de onderbuik of de buik en het verdwijnen van symptomen van de beginnende zwangerschap.

In dit artikel zullen we het alleen hebben over miskramen in het **eerste trimester**, of zgn. vroege miskramen, die optreden voor de 14e week amenorree.

Risicofactoren

Ongeveer een derde van de zwangerschappen eindigt in een miskraam.

De belangrijkste risicofactoren zijn: hoge leeftijd van de moeder, foetale afwijking, misvorming van de baarmoeder, infectie bij de moeder en trombofilie bij de moeder.

Andere, minder belangrijke risicofactoren zijn: een miskraam in de voorgeschiedenis, een chromosomale afwijking bij de ouders, onvruchtbaarheid of medisch begeleide voortplanting, alcoholgebruik of roken, overgewicht/zwaarlijvigheid, een schildklierafwijking en diabetes.²

In de praktijk is de oorzaak van een miskraam niet altijd duidelijk.¹ Het is dus erg moeilijk om aan te tonen dat de oorzaak van een miskraam medicamenteus is.

Geneesmiddelen die het risico op miskraam in het eerste trimester verhogen

De geneesmiddelen die worden opgesomd in het tijdschrift *La Revue Prescrire* en die het risico op miskraam in het eerste trimester verhogen, worden in verschillende categorieën ingedeeld (zie Opm. hieronder):

- **Teratogene geneesmiddelen met een bewezen risico op miskraam;**
 - Retinoiden: *isotretinoïne* en *acitretine* en *retinol*;
 - Een immunosuppressivum: *mycofenolzuur*;
 - Een anti-epilepticum: *valproïnezuur*;
 - Vitamine K-antagonisten: *acenocoumarol*, *fenprocoumon*, *warfarine*;
 - Een maagzuursecretie-inhibitor: *misoprostol*;
 - Een antibioticum: de combinatie van *sulfamethoxazol* en *trimethoprim* (sterk vermoeden van effect);
 - Een antimycoticum: *fluconazol* (in hoge dosissen) (sterk vermoeden van effect);
 - Antitumorale middelen: van de meeste antitumorale middelen is bewezen of wordt vermoed dat ze een schadelijk effect hebben op het ongeboren kind (teratogene en mutagene effecten, embryotoxiciteit) of dat ze de vruchtbaarheid aantasten. Dat is vooral het geval voor bepaalde alkyliserende middelen, antimetaboliëten en anthracyclines, voor *tretinoïne* en voor *thalidomide* en zijn analogen, *lenalidomide* en *pomalidomide*. Voor de producten die nog niet zo lang beschikbaar zijn (zoals proteïne-kinaseremmers en monoklonale antilichamen) bestaan er weinig of geen gegevens over het gebruik bij mensen. In principe zijn dus alle antitumorale middelen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en moet de toediening ervan zeker worden vermeden tijdens het eerste trimester (zie 13. Antitumorale geneesmiddelen).

- **Teratogene geneesmiddelen die zeer waarschijnlijk gepaard gaan met een risico op miskraam;**
 - Een stemmingsregulerend middel: *lithium*;
 - Anti-epileptica: *primidon*, *fenobarbital*, *carbamazepine*, *fenytoïne*, *topiramaat* en *ethosuximide* (sterk vermoeden van teratogeen effect);
 - Een vasoconstrictor: *pseudo-efedrine* (vermoeden van teratogeen effect);
 - Een uricosuricum: *allopurinol* (sterk vermoeden van teratogeen effect);
 - Een antiparasitair middel: *pyrimethamine* (teratogeen effect bij dieren).
- **Geneesmiddelen die de innesteling van het embryo in de uterus belemmeren;**
 - Prostaglandinesynthetaseremmers, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) in een pijnstillende dosis

In één studie is aangetoond dat die het risico op miskraam verhogen. Er bestaat echter een risico op indicatiebias. Die resultaten moeten daarom nog worden bevestigd.^{4,5}

- **Geneesmiddelen die uteruscontracties opwekken;**
 - Prostaglandine-analogen die gebruikt worden in de oftalmologie: *bimatoprost*, *latanoprost*, *tafluprost* en *travoprost*;
 - Prostaglandine-analoog dat gebruikt wordt als maagzuursecretieremmer en om de arbeid te induceren: *misoprostol*;
 - Prostaglandine-analogen die gebruikt worden om de arbeid te induceren: *carboprost* en *dinoproston*;
 - Oxytocica: *oxytocine* en *carbetocine*;
 - Een ergotderivaat: *methylergometrine*;
 - Intra-uteriene devices die ter plaatse blijven tijdens de zwangerschap.

Opmerking

Om deze lijst op te maken, hebben we ons gebaseerd op het artikel in het tijdschrift *La RevuePrescrire*, en hebben we de inhoud daarvan uitgebreid aan de hand van onze eigen methodologie (zie 2.6. Rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'). Voor het risico op teratogeniteit onderscheiden we twee categorieën teratogene geneesmiddelen, ingedeeld op basis van hun verband met het risico op miskraam:

- **Teratogene geneesmiddelen met een bewezen risico op miskraam:** geneesmiddelen waarvoor onze bronnen (Lareb, CRAT, Briggs) expliciet het risico op miskraam vermelden.
- **Teratogene geneesmiddelen die zeer waarschijnlijk gepaard gaan met een risico op miskraam:** teratogene geneesmiddelen waarvoor de bronnen geen duidelijk risico op miskraam vermelden maar die, door het feit dat ze ernstige embryonale afwijkingen kunnen veroorzaken, redelijkerwijs gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op miskraam.

Geneesmiddelen die niet in de handel verkrijgbaar zijn in België zijn niet opgenomen in deze lijst. Wat geneesmiddelen betreft die onlangs op de markt zijn gekomen (en die een 'zwarte driehoek' hebben (▼) (zie Inleiding 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking)), is het niet altijd mogelijk om een uitspraak te doen over een mogelijk teratogeen effect. Ze zijn dus niet opgenomen in deze lijst.

Specialiteitsnamen:

- Acenocoumarol: Sintrom® (zie Repertorium).
- Mycofenolzuur: Cellcept®, Mycofenolaat mofetil(e), Myfenax®, Myfortic® (zie Repertorium).
- Valproïnezuur: Depakine®, Valproaat(e) (zie Repertorium).
- Acitretine: Neotigason® (zie Repertorium).
- Allopurinol: Allopurinol(e), Zyloric® (zie Repertorium).
- Bimatoprost: Bimatoprost(e), Lumigan® (zie Repertorium).
- Carbamazepine: Tegretol® (zie Repertorium).
- Ethosuximide: Zarontin® (zie Repertorium).
- Fluconazol: Diflucan®, Fluconazol(e) (zie Repertorium).
- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoïn(e), Roaccutane® (zie Repertorium).
- Latanoprost: Latanoprost(e), Latanotears®, Monoprost®, Vizilatan®, Xalatan®, Xalof® (zie Repertorium).
- Lithium: Camcolit® (zie Repertorium).
- Misoprostol: Angusta®, Arthotec®, Cytotec® (zie Repertorium).
- Oxytocica: Carbetocin(e), Oxytocin(e), Syntocinon®, Pabal® (zie Repertorium).
- Fenobarbital: Gardenal®, Natriumfenobarbital Sterop® (zie Repertorium).

- Fenprocoumon: Marcoumar® (zie Repertorium).
- Fenytoïne: Diphantoïne® (zie Repertorium).
- Primidon: Mysoline® (zie Repertorium).
- Pseudo-efedrine (alleen of in combinatie): Aerinaze, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab®, Sinutab®, Vasocedine Pseudoephedrine®.
- Pyrimethamine: Daraprim® (zie Repertorium).
- Sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol): Bactrim® (zie Repertorium).
- Tafluprost: Saflutan® (zie Repertorium).
- Topiramaat: Topamax®, Topiramaat (zie Repertorium).
- Travoprost: Travatan®, Travoprost(e), Vizitrav® (zie Repertorium).
- Warfarine: Marevan® (zie Repertorium).

Bronnen

- 1 Prescrire, Avortements spontanés du premier trimestre d'origine médicamenteuse, 45 (495) : 31-32.
- 2 BMJ Best Practice, Miscarriage> History and exam, geraadpleegd op 25/03/2025.
- 3 Dynamed, First Trimester Pregnancy Loss, geraadpleegd op 25/03/2025.
- 4 Bijwerkingencentrum Lareb, geraadpleegd op 16/04/2025.
- 5 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Le CRAT, geraadpleegd op 16/04/2025.
- 6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, geraadpleegd op 16/04/2025.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.