

Geneesmiddelen en zwangerschap

Lolkje de Jong-van den Berg

Het is precies 50 jaar geleden dat de wereld werd opgeschrikt door het Softenon drama. Er werden in korte tijd in verschillende landen kinderen geboren met sterk verkorte ledematen (focomelie). Dit schrikbeeld staat zeker de ouderen onder ons voor ogen als we het hebben over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Is dit terecht? Nee, want er is sindsdien veel veranderd. Maar helaas moeten we constateren dat onze kennis over de effecten van geneesmiddelen in de zwangerschap nog beperkt is. Dit artikel poogt meer inzicht te geven in wat we weten over de risico's van geneesmiddelen in de zwangerschap en hoe we dat kunnen onderzoeken.

Veel vrouwen gebruiken geneesmiddelen op voorschrift tijdens de zwangerschap [Bjerkedal L et al, 1982]. Het merendeel van deze geneesmiddelen wordt voorgeschreven voor zwangerschapsgerelateerde indicaties, zoals misselijkheid, infecties of bloedarmoede. Een deel van de medicatie wordt voorgeschreven voor chronische aandoeningen, zoals epilepsie en astma, aandoeningen waarvoor medicatiegebruik noodzakelijk is. Medicijngebruik in het eerste trimester van de zwangerschap kan leiden tot aangeboren afwijkingen, het gebruik van medicatie later in de zwangerschap tot vroeggeboorte, een laag geboortegewicht en vertraagde ontwikkeling. Vrouwen met epilepsie of andere chronische ziektes en hun behandelaars hebben behoefte aan kennis over de veiligheid van geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap. Van het merendeel van de geneesmiddelen die voorgeschreven worden, zijn de mogelijke teratogene risico's echter niet duidelijk.

Wat weten we als een nieuw middel op de markt komt?

Voordat een geneesmiddel op de markt wordt toegelaten is er grondig onderzoek gedaan naar de werking en eventuele bijwerkingen van het geneesmiddel. Er wordt gestart met dierstudies (ook met drachtige dieren) en daarna volgen klinische studies. Resultaten van dierstudies zijn niet direct te vertalen naar de humane situatie. Zo gaf

thalidomide (Softenon), dat eind jaren '50 van de vorige eeuw als slaapmiddel bij zwangere vrouwen werd gebruikt, geen aangeboren afwijkingen in veel diersoorten. Maar bij de mens gebeurde dat dus [vet]wel [vet], baby's van moeders die Softenon hadden geslikt, werden geboren met ernstige aangeboren afwijkingen (o.a. ontbrekende of sterk onderontwikkelde ledematen (focomelia) en hartafwijkingen).

In pre-marketing klinische trials worden, om ethische redenen, zwangere vrouwen uitgesloten van deelname. Het gevolg hiervan is dat van nieuwe middelen onvoldoende informatie beschikbaar is over het gebruik in de zwangerschap. Daarom staat in de registratie- en bijsluitertekst dat het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt ontraden: "er zijn geen gegevens bekend over gebruik in de zwangerschap". Deze standaardtekst in de bijsluiters klopt, maar heeft vooral een juridische achtergrond.

Hoe komen we aan kennis over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens zwangerschap?

Gegevens over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap kunnen paradoxaal genoeg alleen verkregen worden wanneer deze geneesmiddelen gebruikt worden door zwangere vrouwen. Daarom is het belangrijk het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap te monitoren: welke middelen worden gebruikt en wat zijn de zwangerschapsuitkomsten. We spreken dan van observationele studies. Maar er zijn veel blootgestelde zwangerschappen nodig om met enige zekerheid te kunnen zeggen of een geneesmiddel bijvoorbeeld aangeboren afwijkingen geeft. Dit kan lang duren, zeker als de aandoening waarvoor het geneesmiddel wordt voorgeschreven weinig voorkomt. Bijvoorbeeld bij epilepsie, dat bij ongeveer 3 op de 1000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorkomt, heeft het bijna twintig jaar geduurd voordat duidelijk was dat valproïnezuur (Depakine®) een verhoogd risico gaf op spina bifida (open ruggetje) [www.eurocat-network.eu].

Signalen

De eerste aanwijzingen voor een mogelijk risico komen vaak uit casuïstische mededelingen of kleine patiëntenseries: meerdere meldingen van dezelfde afwijking bij een geneesmiddel. Dergelijke signalen dienen zorgvuldig te worden beoordeeld, omdat aangeboren afwijkingen vaak selectief gemeld worden, terwijl je van normale zwanger-

EUROmediCAT

In maart 2011 is een groot 4-jarig project gestart, gefinancierd op basis van het 7e Kaderprogramma van de EU, waarin een Europees surveillancesysteem zal worden ontwikkeld voor de veiligheid van medicijngebruik tijdens zwangerschap, EUROmediCAT is ontstaan vanuit het Europese netwerk van registraties van aangeboren afwijkingen, EUROCAT (www.eurocat-network.eu). Nederland heeft een EUROCAT-registratie in Noord-Nederland. EUROCAT registreert alle ernstige aangeboren afwijkingen en monitor op deze manier de prevalentie van afwijkingen in Europa. EUROmediCAT is EUROCAT verrijkt met informatie over geneesmiddelen blootstelling tijdens de zwangerschap (meer informatie: www.euromedicat.eu). In dit surveillance systeem voor veiligheid van medicijngebruik tijdens zwangerschap zullen methodieken ontwikkeld worden voor signaal detectie (het op een systematische wijze opsporen van mogelijke nieuwe associaties tussen specifieke aangeboren afwijkingen en specifieke medicatie) en signaal evaluatie (van nieuwe associaties en signalen gevonden in andere studies). Daarnaast zal de effectiviteit van zwangerschap preventie programma's voor thalidomide (Softenon®), acitretine (Neotigason®) en isotretionine (Roaccutane®) onderzocht worden.

In het EUROmediCAT project zullen registraties voor aangeboren afwijkingen gedetailleerde gegevens vastleggen over de medicijnen gebruikt in het eerste trimester van de zwangerschap, door terug te gaan naar het medisch dossier van de moeder, of door administratieve databases te linken aan de registraties van aangeboren afwijkingen. De uiteindelijke database zal gegevens bevatten van bijna 95.000 kinderen met aangeboren afwijkingen, geboren tussen 1995 en 2010, uit 13 landen in Europa. Met behulp van deze database zal onderzoek worden gedaan naar de veiligheid van medicijngebruik tijdens zwangerschap, in het bijzonder naar de nieuwere anti-epileptica, insuline analogen, anti-astma medicatie en selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs). Er is gekozen voor deze medicijngroepen, omdat medicatie voor chronische ziektes ook meestal tijdens de zwangerschap noodzakelijk is.

schappen niets hoort, waardoor de prevalentie veel malen hoger lijken dan ze in werkelijkheid zijn. Zo werd in 2006 voor het eerst gerapporteerd over een twintig keer verhoogd risico op schisis (orofacial palate) bij het gebruik van het anti-epilepticum lamotrigine. Dit signaal was aanleiding voor de FDA (Food and Drug Administration) en EMA (European Medicine Agency) om een "black box warning" af te geven, een waarschuwing dat er mogelijk iets aan de hand is. Er dient vervolgens verder onderzoek gedaan te worden om vast te stellen of de waarschuwing terecht is. Dat gebeurt in grotere analytische studies zoals cohortstudies of patiëntcontrole-onderzoeken.

Cohortonderzoek

In een cohortonderzoek worden de zwangerschap-uitkomsten (bijv. aangeboren afwijkingen) bij zwangeren die het geneesmiddel hebben gebruikt, vergeleken met de uitkomsten van zwangeren die het geneesmiddel niet hebben gebruikt. Cohortstudies worden vaak uitgevoerd met behulp van zwangerschapregistraties of databases van teratologie informatie services. Cohortstudies zijn voornamelijk geschikt om teratogene medicijnen te identificeren die een hoog risico geven op aangeboren aandoeningen, omdat het aantal blootgestelde zwangerschappen vaak te klein is om een licht tot matig verhoogd risico op specifieke aangeboren afwijkingen te kunnen ontdekken. De prevalentie van aangeboren afwijkingen in het algemeen is 2-3% [www.eurocat-network.eu]. De prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen is nog lager: de prevalentie van neurale buis defecten is 0,1% [www.eurocat-network.eu]. De specifieke aangeboren afwijkingen die gevonden worden in een cohortstudie kunnen daarna in een patiëntcontrolestudie geëvalueerd worden.

Patiëntcontroleonderzoek

In een patiëntcontroleonderzoek wordt het geneesmiddelengebruik (bv lamotrigine) onder moeders met een kindje met die specifieke aangeboren afwijking (hier schisis) vergeleken met het gebruik van moeders die een kind zonder die aangeboren afwijking hebben. Een patiëntcontroleonderzoek is gebruikt om het verhoogde risico van lamotrigine op een gespleten gehemelte te testen. Er is gebruik gemaakt van het Europese netwerk van registraties van aangeboren afwijkingen (EUROCAT). Moeders van kinderen met een gespleten gehemelte bleken niet vaker lamotrigine te hebben geslikt vergeleken met moeders die een kind hadden zonder gespleten gehemelte ([Dolk H et al, 2008]). Het signaal kon dus niet worden bevestigd. In deze patiëntcontrolestudie zijn de gegevens gebruikt van bijna vier miljoen geboortes in Europa. De komende jaren wordt deze database verder uitgebouwd tot een Europees surveillance systeem om de veiligheid

van geneesmiddelen in de zwangerschap te evalueren (zie kader EUROMediCAT)

Valkuilen bij onderzoek naar aangeboren afwijkingen en geneesmiddelen

1. Individuele geneesmiddelen of een groep

Het is zelden zo dat alle specifieke geneesmiddelen van een groep in dezelfde mate aangeboren afwijkingen geven. Dit betekent dat bij voorkeur ieder geneesmiddel apart moet worden onderzocht. Een voorbeeld: de groep 'Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitors' kortweg SSRI's (antidepressiva) bestaan uit verschillende specifieke middelen met als gezamenlijk kenmerk de remming van de serotonine (5-HT) transporter, maar met verschillende additionele farmacologische eigenschappen. De vraag is dus of het gedeelde werkingsmechanisme de aangeboren hartafwijkingen veroorzaakt of de specifieke farmacologische eigenschappen van individuele middelen. Daarom moet eigenlijk ieder geneesmiddel apart worden onderzocht. Omdat er op deze manier minder patiënten beschikbaar zijn waardoor de statistische zeggingskracht ofwel 'power' te laag wordt, worden vaak alle geneesmiddelen uit een groep samen genomen. Dit heeft weer tot gevolg dat er een verdunning van het effect kan ontstaan wanneer het effect wordt veroorzaakt door één specifiek middel uit die groep.

De SSRI paroxetine (Seroxat®) is bijvoorbeeld in verband gebracht met aangeboren hartafwijkingen [Alwan S et al, 2007; Louik C et al, 2007], terwijl in een eerdere studie waar alle SSRI's als een groep zijn bestudeerd er geen risico werd gevonden [Einarson TR, Einarson A, 2005].

2. Aangeboren afwijkingen in het algemeen of specifiek

Een teratogeen geneesmiddel zal zelden een verhoging van meerdere aangeboren afwijkingen geven tenzij het een zwaar teratogeen middel is zoals thalidomide en isotretinoïne (Roaccutaan®, een acne middel) Dit betekent dat we in studies moeten kijken naar specifieke aangeboren afwijkingen (bijv schisis, spina bifida, hartafwijking) in plaats van naar aangeboren afwijkingen in het algemeen. Onderzoeken, die kijken naar alle aangeboren afwijkingen samen, zijn belangrijk om zware teratogenen te herkennen, maar geven geen antwoord op de vraag of het middel een verhoogd risico geeft op een specifieke aangeboren afwijking. Omdat specifieke aangeboren afwijkingen veel minder vaak voorkomen, zal een cohort-onderzoek niet de eerste optie zijn omdat er dan zeer veel blootgestelde vrouwen nodig zijn om een verhoogd risico te vinden. In deze situaties is een patiëntcontrole-onderzoek de enige mogelijkheid die overblijft.

3. Andere tekortkomingen in observationele studies.

Observationele onderzoeken zijn gevoelig voor vertekening omdat bevallingen met complicaties of aangeboren afwijkingen waarschijnlijk vaker worden gemeld waardoor een overschatting van het risico kan optreden. In het merendeel van de cohortonderzoeken worden zwangere vrouwen ingesloten door een teratologie-informatie-service of een geboorteregister. Ook hier bestaat het risico op selectief rapporteren en daardoor kan het aantal complicaties en afwijkingen een overschatting zijn van de werkelijkheid.

Daarnaast is in de meeste onderzoeken alleen gekeken naar de relatie tussen geneesmiddelengebruik en uitkomst en is niet gecorrigeerd voor versturende factoren (confounders), zoals slechte voeding, roken, overgewicht, het risico van de aandoening zelf, ander geneesmiddelengebruik of middelenmisbruik.

Wat betekent dit nu voor de praktijk

Het merendeel van de geneesmiddelen die in de zwangerschap worden geslikt zijn aan de zwangerschap gerelateerd zoals ijzer, anti-emetica en antacida.. Een kleiner deel betreft de medicatie voor chronische ziektes zoals diabetes, epilepsie, astma of reuma. Het is van groot belang dat tijdens de zwangerschap de ziekte goed onder controle is en daarvoor kunnen geneesmiddelen nodig zijn die een klein risico hebben op aangeboren afwijkingen. Van de oudere anti-epileptica (valproïnezuur en carbamazepine) is bekend is ze een klein verhoogd risico geven op een spina bifida en andere aangeboren afwijkingen [Jentink J et al, 2010]. Het risico op spina bifida is voor valproïnezuur echter groter dan voor carbamazepine [Jentink J, Dolk H et al, 2010]. Indien een vrouw goed is ingesteld op een van deze middelen en daardoor aanvalsvrij is, is het belangrijk de medicatie te continueren tijdens de zwangerschap. Jonge vrouwen met epilepsie kunnen met hun behandelend arts bespreken of switchen vóór de zwangerschap naar een anti-epilepticum met minder risico's mogelijk is. Voor de meeste chronische ziektes geldt dat een exacerbatie van de ziekte schadelijker voor de baby kan zijn dan de behandeling. Aanpassing van medicatie is dus een afweging die altijd samen met de arts gemaakt moet worden.

In de praktijk worden zwangere vrouwen vaker met oudere middelen worden behandeld omdat daarover kennis beschikbaar is. Het bekendste voorbeeld is wel het gebruik van methyldopa (Aldomet®) bij de behandeling van hypertensie in de zwangerschap. Dit is een oud middel dat in de niet-zwangere populatie niet meer wordt voorgeschreven. De meeste huidige antihypertensiva kunnen stuk voor stuk nadelige effecten hebben bij gebruik tijdens zwangerschap. Diuretica, omdat ze een afname geven van het extracellulair volume, bèta-blokkers

vanwege een slechtere doorbloeding van de placenta en ACE-remmers vanwege het mogelijke risico op hartafwijkingen bij gebruik in het eerste trimester en oligo-/anhydramnion later in de zwangerschap.

Toch zullen nieuwe geneesmiddelen worden voorgeschreven, omdat ze zeer effectief zijn en goed worden verdragen zoals met de insuline-analoga is gebeurd. Terwijl er nog onvoldoende over de veiligheid bekend is. Een stabielere glycemische controle met insuline-analoga is dan doorslaggevend. Artsen kiezen voor een optimale behandeling gezien ook de lage prevalentie van aangeboren afwijkingen. Het is wel belangrijk om hier naar de patiënt toe duidelijk over te zijn. Een dergelijk gebruik kan gezien worden als een soort experiment en een goede administratie over gebruik en de uitkomst van de zwangerschap kan nieuwe kennis opleveren. Hierbij kunnen verloskundigen een rol spelen door ze te betrekken bij onderzoek. Dit is dan een eerste stap om een beeld te krijgen over de veiligheid van het nieuwe middel. In een Europees onderzoek wordt gekeken of internet een rol kan spelen bij het registreren van blootstelling in de zwangerschap (zie kader PROTECT)

Er zijn maar een paar geneesmiddelen die absoluut vermeden moeten worden in de zwangerschap. Dit betreft de 'zware teratogenen' zoals thalidomide (Softenon® en Synovir®) geregistreerd bij lepra en de

ziekte van Kahler en de dermatogische middelen acitretine (Neotigason®) en isotretinoïne (Roaccutane®) die voor respectievelijk psoriasis en ernstige acne worden voorgeschreven. Deze middelen hebben een Zwangerschap Preventie Programma. Dit houdt in dat zwangerschap absoluut moet worden uitgesloten voordat het middel wordt voorgeschreven en dat gedurende het gebruik voor effectieve anticonceptie moet worden gezorgd.

Tot slot

In de praktijk zijn artsen vaak terughoudend met het voorschrijven van geneesmiddelen in de zwangerschap. Dat is prima maar dat mag niet gelden voor chronische ziektes waarvoor geneesmiddelen echt noodzakelijk zijn, zoals epilepsie, diabetes, ernstige astma of een vrouw met een bipolaire stoornis. Een slechte controle van de ziekte is mogelijk veel schadelijker dan het geneesmiddel. Artsen dienen zich bij het voorschrijven van een bepaald middel te baseren op de meest recente informatie. Ook is het belangrijk met de patiënt te bespreken wat er over het middel bekend is maar ook wat we nog niet weten. Als een vrouw begrijpt waarom het slikken van een geneesmiddel nodig is zal ze zich minder zorgen maken over het gebruik in de zwangerschap. Goede registratie van het gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap en de uitkomsten van deze zwangerschappen is de enige manier om nieuwe kennis over de veiligheid van geneesmiddelen te krijgen en daar kan de verloskundige een belangrijke ondersteunende rol hebben. ■

Healthy Pregnancy (PROTECT)

Er gaat binnenkort een internationale studie van start naar nieuwe methoden om gegevens over medicijngebruik en andere risicofactoren tijdens de zwangerschap via het internet te verzamelen. Het onderzoek heet PROTECT en wordt uitgevoerd in vier Europese landen onder supervisie van de EMA (European Medicine Agency). Voor deze studie worden zwangere vrouwen gevraagd om gedurende hun zwangerschap regelmatig een aantal vragen via internet of een automatisch telefoonsysteem te beantwoorden over hun zwangerschap, hun levensstijl en het gebruik van medicijnen. Het Nederlandse deel van het onderzoek zal in Noord-Nederland plaats gaan vinden en wordt gecoördineerd vanuit de Rijksuniversiteit Groningen. De onderzoekers Priscilla Zetstra- van der Woude en Prof. Lolkje de Jong-van den Berg zullen verloskundigen vragen om het onderzoek onder de aandacht van de zwangere vrouw te brengen. Ze worden daarover begin volgend jaar persoonlijk benaderd door de onderzoekers.

Literatuur

- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26):2684-2692.
- Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van den Berg PB, De Walle HEK, De Jong van den Berg LTW. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:559-68
- Bjerkedal L, Czeizel A, Goujard J et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; 8307:1096
- Dolk H, Jentink J, Loane MA, Morris JK, De Jong-van den Berg LTW and the EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008; 71:714-722.
- Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14:823-7.
- EUROCAT website: <http://www.eurocat-network.eu>
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK and De Jong-van den Berg LTW for the EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362:2185-2193
- Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, De Jong-van den Berg LTW, EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010; 341:c6581
- Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26):2675-2683.