

Gebruik van nitrofurantoïne peripartum

dr. J.L.M. Passier Teratologie Informatie Service, Lareb, Den Bosch

Bij de behandeling van een urineweginfectie tijdens de zwangerschap is nitrofurantoïne een eerstekeusmiddel, maar niet vlak voor de partus.¹ Hoe zat dat ook alweer?

Nitrofurantoïne in de zwangerschap

De Teratologie Informatie Service (zie kader) krijgt regelmatig vragen over het gebruik van nitrofurantoïne in de late zwangerschap. Bijvoorbeeld deze vraag van een apotheker:

'Een patiënte van ons is 35 weken zwanger en kreeg van de huisarts nitrofurantoïne voorgeschreven voor een urineweginfectie. Ik twijfel of we dit wel aan mevrouw mogen afleveren. Is gebruik van nitrofurantoïne nog veilig bij een zwangerschapsduur van 35 weken?'

Hemolytische anemie

Bij gebruik van nitrofurantoïne door een G6PD (glucose-6fosfaatdehydrogenase) deficiënte patiënt kan hemolytische anemie als zeldzame bijwerking optreden. Ook bij de neonat lijkt er, op basis van enkele (gedateerde) cases, een mogelijk verhoogd risico te zijn van hemolytische anemie na in utero blootstelling aan nitrofurantoïne vlak voor de bevalling.^{2,3} Dit risico lijkt met name aanwezig bij G6PD-deficiënte neonaten, maar kan ook optreden bij (premature) neonaten zonder deze deficiëntie omdat het enzymstelsel bij hen nog onvoldoende gerijpt is.^{4,5} Met het oog op dit - in de praktijk zeer

kleine - risico wordt geadviseerd om gebruik van nitrofurantoïne vlak voor de bevalling te vermijden. Echter, door het ontbreken van goed gedocumenteerde cases van hemolytische reacties bij neonaten is het niet geheel duidelijk welke termijn hierbij moet worden aangehouden. In de productinformatie⁶ wordt een contra-indicatie aangegeven voor 'zwangeren vlak voor en tijdens de bevalling'. Het Farmacotherapeutisch Kompas ontraadt gebruik 'na het optreden van de eerste weeën en tijdens de bevalling'. De NHG-standaard¹ stelt dat nitrofurantoïne eerste keus is tijdens de zwangerschap, maar niet 'kort voor of tijdens de partus'. In de richtlijn van de NVOG⁷ wordt genoemd dat het middel bij voorkeur niet mag worden toegediend vanaf 36 weken en bij dreigende preterm geboorte.

G6PD-deficiëntie

G6PD-deficiëntie is een erfelijke enzymafwijking die bij de oorspronkelijke Noord-Europese bevolking niet vaak voorkomt.⁸ Het heeft een hoge prevalentie (10-20%) bij mensen van mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst en uit het Midden-Oosten. G6PD is een eiwit op de celmembran van de erythrocyt en beschermt deze tegen schadelijke invloeden van superoxide en waterstofperoxide, door het antioxidant glutathion in de gereduceerde fase te houden. Bij mensen met G6PD-deficiëntie kan bij blootstelling van de verhoogd kwetsbare erythrocyten aan oxidatieve stress gemakkelijk hemolyse optreden. Bekende triggers zijn infecties, oxiderende geneesmiddelen (bijvoorbeeld nitrofurantoïne) en voedingsmiddelen (tuintonen).

Bij neonaten zijn de erythrocyten extra kwetsbaar doordat het enzymstelsel nog onrijp is, vooral in geval van prematuriteit en/of G6PD-deficiëntie. Daar komt nog eens bij dat alle pasgeborenen sowieso een verhoogde kans hebben op hyperbilirubinemie (geelzucht), door de versnelde afbraak van foetaal hemoglobine die na de geboorte plaatsvindt in combinatie met de beperkte afbraakcapaciteit van de neonatale lever.⁹

Incidentie

Hoe groot is nu dit risico? De kans op hemolytische anemie bij de nitrofurantoïne gebruiker zelf is klein; volgens een ruwe schatting niet hoger dan 1 : 100.000.²

De vraag is welk risico het kindje loopt als het vlak voor

Teratologie Informatie Service

De Teratologie Informatie Service (TIS), sinds 2011 onderdeel van Lareb, is de vraagbaak voor zorgverleners op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmiddelengebruik en andere blootstellingen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de borstvoeding.

De TIS-telefoon dienst is bereikbaar op werkdagen van 9-17 uur op 073-6469702. Daarnaast kunt u zelf op onze website de meest recente informatie raadplegen afkomstig uit het TIS-naslagwerk 'Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding', zie www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB.

de bevalling wordt blootgesteld aan nitrofurantoïne. In de literatuur wordt steeds verwezen naar enkele oude casussen^{2,3} waarvan maar één casus goed gedocumenteerd is. In een recente studie onder bijna 1000 zwangere vrouwen die in de laatste 30 dagen van de zwangerschap nitrofurantoïne hadden gebruikt, werd geen significant hogere kans gevonden op hemolytische anemie bij de neonaten. Dit was echter mogelijk te wijten aan onvoldoende power van de studie. Wel was de kans op geelzucht verhoogd.¹⁰ Al met al lijkt het risico dus zeer klein.

Algemeen advies

Toch kan dit risico niet worden uitgesloten. Het tijdstip van aanvang van de partus valt meestal niet te voorspellen. Daarom is het gebruik van nitrofurantoïne niet gewenst bij zwangere vrouwen met een aangetoonde G6PD-deficiëntie en bij vrouwen bij wie de partus aanstaande lijkt. Om de behandeling bij een onverwachte partus direct te kunnen onderbreken, ligt de keuze voor een niet-retard vorm van nitrofurantoïne voor de hand. Gezien de korte halfwaardetijd van het middel (één uur) is het snel uit het bloed van de moeder verdwenen. Als het eerstekeusmiddel nitrofurantoïne niet gebruikt kan worden dan is behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur aangewezen.¹

Individuele overwegingen

Een telefonisch overleg tussen zorgverlener en TIS biedt de mogelijkheid om persoonlijke omstandigheden te laten meewegen om zo tot een goede beslissing te komen. Heeft de moeder G6PD-deficiëntie? Is een snel intredende of snel verlopende partus te verwachten, zijn er voorgaande kinderen, zijn die vroeg of snel geboren zijn? Bij de moeder waarover bovenstaande apotheker belde was dat niet het geval. Een kortdurende behandeling met nitrofurantoïne bij een zwangerschapsduur van 35 weken lijkt dan geen probleem.

En nitrofurantoïne tijdens borstvoeding?

Mag nitrofurantoïne worden gebruikt door een moeder die borstvoeding geeft?

Nitrofurantoïne gaat in beperkte mate over in de moedermelk, waardoor geringe blootstelling van de zuigeling kan plaatsvinden. Bij gezonde, à terme geboren zuigelingen wordt van deze geringe blootstelling via de borstvoeding geen enkel probleem verwacht. Bij zuigelingen met G6PD-deficiëntie is wel oplettendheid geboden. Omdat blootstelling aan een kleine hoeveelheid geneesmiddel in theorie al een hemolytische reactie kan triggeren, wordt het gebruik van nitrofurantoïne tijdens borstvoeding afgeraden bij neonaten met G6PD-deficiëntie.^{11,12,13} Amoxicilline en clavulaanzuur is dan een goed alternatief. Nitrofurantoïne mag niet direct worden voorgeschreven aan neonaten jonger dan een maand, vanwege

de nog onrijpe erythrocyt-enzymssystemen (Kinderformularium).⁴ Volgens sommige bronnen zou ook blootstelling via borstvoeding voorkomen moeten worden bij zuigelingen jonger dan een maand¹¹, maar gezien de beperkte overgang naar de melk lijkt dat niet nodig. In geval van verhoogd kwetsbare, premature zuigelingen kan wel gekozen worden voor het alternatief amoxicilline & clavulaanzuur.

Referenties

1. NHG, *NHG-Standaard Urineweginfecties M05*.
2. Gait, J.E. *Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice*. DICP the annals of pharmacotherapy 1990 Dec;24(12):1210-3.
3. Bruel, H., V. Guillemand, T.C. Saladin, et al., *Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy*. Anemie hemolytique chez un nouveau-ne apres prise maternelle de nitrofurantoin en fin de grossesse. Archives de Pediatrie 2000 Jul;7(7):745-7.
4. NKFK. Kinderformularium, informatie nitrofurantoïne.
5. Lee, M., P. Bozzo, A. Einarson & G. Koren. *Urinary tract infections in pregnancy*. Canadian family physician 2008 Jun;54(6):853-4.
6. Productinformatie Furadantine. 2012 July 11 [cited 2013 Apr 15];
7. NVOG. Richtlijn Urineweginfectie in de zwangerschap.
8. Cisci, G. *G6PD-deficiëntie en acute hemolytische anemie door geneesmiddelen; niet elke contra-indicatie is een contra-indicatie*. Pharm Weekbl 2004 Jun 18;139(25):872-8.
9. Dors, N., P.R. Rodrigues, K. Fijnvandraat & M. Peters. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors*. Ned Tijdschr Geneesk 2008 May 3;152(18):1029-33.
10. Nordeng, H., A. Lupattelli, M. Romoren & G. Koren. *Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin*. Obstet Gynecol 2013 Feb;121(2 Pt 1):306-13.
11. Hale, T.W. *Medications and Mothers' Milk*. Pharmasoft Publishing L.P.; 2012.
12. Bennett, P.N. *Drugs and human lactation*. 2 ed. Amsterdam Lausanne New York Oxford Shannon Tokyo: Elsevier; 1996.
13. Committee on Drugs AAO. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001 Sep;108(3):776-89.

Contactadres

dr. J.L.M. Passier *wetenschappelijk medewerker*
Teratologie Informatie Service
 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
 Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch
 e a.passier@lareb.nl