

Nitrofurantoïnegebruik peripartum

Anneke Passier

Bij de behandeling van een urineweginfectie tijdens de zwangerschap is nitrofurantoïne het middel van eerste keus, maar niet vlak voor de partus^[1]. Hoe zat dat ook alweer?

Hemolytische anemie

Bij gebruik van nitrofurantoïne door een G6PD (glucose-6-fosfaat dehydrogenase) deficiënte patiënt kan hemolytische anemie als zeldzame bijwerking optreden. Ook bij de neonaat lijkt er, op basis van enkele (gedateerde) cases, een mogelijk verhoogd risico te zijn op hemolytische anemie na in utero blootstelling aan nitrofurantoïne vlak voor de bevalling^[2, 3]. Dit risico lijkt vooral 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 zeldzame – 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 productinformatie wordt een contra-indicatie aangegeven voor ‘zwangeren vlak voor en tijdens de bevalling’^[6]. Het Farmacotherapeutisch Kompas ontraadt gebruik ‘na het optreden van de eerste weeën en tijdens de bevalling’. De NHG-standaard stelt dat nitrofurantoïne eerste keus is tijdens de zwangerschap, maar niet ‘kort voor of tijdens de partus’^[1]. In de richtlijn van de NVOG wordt genoemd dat het middel bij voorkeur niet mag worden toegediend vanaf 36 weken en bij dreigende preterme geboorte^[7].

G6PD-deficiëntie

Bij de oorspronkelijke Noord-Europese bevolking komt G6PD-deficiëntie, een erfelijke enzymafwijking, niet vaak voor^[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 celmembraan 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 aan oxidatieve stress van de verhoogd kwetsbare erythrocyten gemakkelijk hemolyse

Vraag aan TIS over nitrofurantoïne in de zwangerschap

De TIS (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?”

optreden. Bekende triggers zijn infecties, oxiderende geneesmiddelen (bijvoorbeeld nitrofurantoïne) en voedingsmiddelen (tuinbonen).

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 verhoogd risico hebben op hyperbilirubinemie, 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 kind loopt als het vlak voor de geboorte wordt blootgesteld aan nitrofurantoïne. In de literatuur wordt steeds verwezen naar enkele oude casussen, waarvan maar 1 casus goed gedocumenteerd is^[2, 3]. In een recente studie onder bijna duizend zwangere vrouwen die in de laatste dertig dagen van de zwangerschap nitrofurantoïne hadden gebruikt, werd geen significant hoger risico 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 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-retardvorm van nitrofurantoïne voor de hand. Gezien de korte halfwaardetijd van het middel (1 uur) is op deze manier de medicatie 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 / snel verlopende partus te verwachten?

Vraag aan TIS over 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, a term geboren zuigelingen wordt van deze geringe blootstelling via de borstvoeding geen enkel probleem verwacht.

Bij zuigelingen met G6PD-deficiëntie is wel opletten geboden. Omdat blootstelling aan een kleine hoeveelheid geneesmiddel in theorie al tot een hemolytische reactie kan leiden, wordt het gebruik van nitrofurantoïne tijdens borstvoeding afgeraden bij neonaten met G6PD-deficiëntie^[11, 12, 13]. Amoxicilline/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 echter, zou ook blootstelling via borstvoeding voorkomen moeten worden bij alle zuigelingen jonger dan een maand (11), maar gezien de beperkte overgang naar de melk lijkt dat niet nodig^[11]. In geval van verhoogd kwetsbare, premature zuigelingen kan wel gekozen worden voor het alternatief amoxicilline & clavulaanzuur.

Zijn er voorgaande kinderen, zo ja, zijn die vroeg / snel geboren? 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. ■

TIS

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 ongeborn kind en de borstvoeding.

De TIS telefoondienst 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 <http://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB>.

Referenties

- (1) NHG. NHG-Standaard Urineweginfecties M05. <http://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties> 2005 [cited 2013 Apr 15];
- (2) Gait JE. 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, Guillemant V, Saladin TC, Chabrolle JP, Lahary A, Poinsot J. [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 nitrofurantoïne en fin de grossesse. *Archives de Pediatrie* 2000 Jul;7(7):745-7.
- (4) NKFK. Kinderformularium, informatie nitrofurantoïne. <http://www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=410> 2013 [cited 2013 Apr 15];
- (5) Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. 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. http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=27631&richtlijn_id=879 2011 March 23 [cited 2013 Apr 15];
- (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, Rodrigues PR, van ZR, Fijnvandraat K, Peters M. [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008 May 3;152(18):1029-33.
- (10) Nordeng H, Lupattelli A, Romoren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol* 2013 Feb;121(2 Pt 1):306-13.
- (11) Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. Pharmasoft Publishing L.P.; 2012.
- (12) Bennett PN. *Drugs and human lactation*. 2 ed. Amsterdam Lausanne New York Oxford Shannon Tokyo: Elsevier; 1996.
- (13) Committee on Drugs AAoP. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):776-89.