

Gevolgen van drugsgebruik op de zwangerschap, neonaat en lactatie: een literatuuroverzicht

Angel Wever, Martine Wassen

Prenataal drugsgebruik is een toenemend ernstig probleem dat kan leiden tot complicaties tijdens de zwangerschap en in de neonatale en lactatieperiode. Een (multidisciplinaire) richtlijn over dit onderwerp ontbreekt nog in Nederland. De auteurs geven hier een overzicht van de recente literatuur over de gevolgen van drugsgebruik en handvatten voor beleid.

Introductie

Een in 2010 uitgevoerd onderzoek in de Verenigde Staten (National Survey on Drugs Use and Health) toonde een toename in het gebruik van drugs onder zwangere vrouwen van 3,0% in 2002 naar 4,4% in 2010^[1]. Onderzoek in 2010 toonde aan dat in Nederland 0,7 % van de vrouwen tussen de 15-64 jaar verslaafd is aan drugs^[2]. Het betreft voornamelijk cannabis^[2]. In 2011 liet de nationale drugsmonitor een toename zien in het gebruik van zowel soft- als harddrugs gedurende de periode van 1997 tot 2009^[3, 4]. Er zijn geen gegevens bekend over een verandering in het gebruik onder zwangeren in Nederland gedurende de afgelopen jaren.

Vrouwen die drugs gebruiken in de zwangerschap hebben vaak ook overige risicofactoren die van invloed kunnen zijn op de uitkomst van de zwangerschap, zoals lage sociaaleconomische klasse, poly-drugsgebruik, ongeplande/ongewenste zwangerschap en SOA's^[5]. Vrouwen die bijvoorbeeld cocaïne gebruiken hebben een significant verhoogd risico op hepatitis (Odds Ratio (OR) 13,5: 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 7,5 tot 24,4), syfilis (OR 8,8: 95% BI 3,7 tot 20,9) en HIV (OR 12,4: 95% BI 2,2 tot 69,5)^[6]. De aanwezigheid van deze confounders maakt onderzoek naar de causale relatie tussen drugsgebruik en zwangerschapsuitkomst lastig.

A. Wever, BSc Geneeskunde, Maastricht University;
 drs. M.M.L.H. Wassen, Gynaecoloog, Orbis Medisch Centrum, Sittard
 Contact: M. Wassen, e-mail: m.wassen@orbisconcern.nl

Samenvatting

Prenataal drugsgebruik is een toenemend ernstig probleem vanwege de complicaties tijdens de zwangerschap en in de neonatale en lactatieperiode (tabel 1). Cannabis is de meest gebruikte drug in Nederland tijdens de zwangerschap. Het leidt tot intra-uterine groeiretardatie en een verminderd geboortegewicht. Amfetaminegebruik in de zwangerschap vergroot het risico op een partus prematurus en een lager geboortegewicht. Cocaïnegebruik verhoogt het risico op abortus, congenitale afwijkingen, pre-eclampsie, abruptio placentae en partus prematurus. Tevens bestaat er een verhoogd risico op een geboortegewicht beneden 2500 gram en op kinderleeftijd vaker agressief gedrag en verminderde concentratie. Heroïnegebruik in de zwangerschap leidt tot intra-uteriene groeiretardatie, het neonataal abstinentiesyndroom (NAS) en verhoogde morbiditeit en mortaliteit bij de neonaat. Lactatie wordt bij alle drugs meestal afgeraden. Bij suppletie therapie met methadon kan wel borstvoeding worden gegeven.

Trefwoorden: drugsgebruik, zwangerschap, neonaat, lactatie

Voor dit artikel werd een literatuuronderzoek uitgevoerd in Pubmed en Cochrane databases en via relevante referenties. Exacte informatie over het literatuuronderzoek kan opgevraagd worden bij de auteurs.

Cannabis

Producten zoals hasj en wiet (marihuana) zijn afkomstig van de hennepplant, de cannabis sativa. De werkzame stof is THC (tetrahydrocannabinol), die voornamelijk in de vrouwelijke bloemtoppen van de hennepplant zit^[7].

De werking van cannabis berust op de binding van THC aan de cannabinoïdereceptoren^[7]. Deze zijn onder andere gelokaliseerd in de hersenen, het immuunsysteem en in hematopoëtische cellen^[7]. Veelvuldig gebruik van cannabis kan leiden tot geestelijke afhankelijkheid^[4]. De Generation R-studie toonde aan dat 2,9% van de vrouwen in de zwangerschap cannabis gebruikt^[8]. Hierbij moet opgemerkt worden, dat deze studie uitgevoerd is in Rotterdam en dat de resultaten daardoor niet direct te generaliseren zijn naar alle zwangeren in Nederland.

Effecten op de zwangerschap

Hoewel THC en metabolieten de placenta kunnen passeren^[8, 9], zijn van het gebruik van cannabis tijdens de zwangerschap vooralsnog geen teratogene effecten bekend^[9]. Wel is er een associatie tussen het gebruik van cannabis en het optreden van intra-uteriene groei-retardatie (IUGR) in het tweede en derde trimester^[8].

Gevolgen voor de neonaat

De Generation R-studie toonde aan dat roken van cannabis in alleen het eerste trimester leidt tot een lager gemiddeld neonataal geboortegewicht van 157 gram

(95% BI -224 tot -89) ten opzichte van niet-gebruikers^[8]. Het roken van cannabis tijdens de gehele zwangerschap leidt tot een lager gemiddeld geboortegewicht van 277 gram (95% BI -409 tot -145)^[8]. In vergelijking met het roken van alleen tabak, resulteert cannabisgebruik tijdens het eerste trimester, alsook gedurende de gehele zwangerschap, tot een significant lager gemiddeld geboortegewicht, respectievelijk -95 (95% BI -168 tot -23) en -172 (95% BI -308 tot -35) gram^[8].

Over de langetermijneffecten van cannabisgebruik op de cognitieve ontwikkeling van het kind is de literatuur niet eenduidig. Een cohortstudie uitgevoerd in Pittsburg van 648 kinderen toonde aan dat veelvuldig cannabisgebruik (gedefinieerd als meer dan één sigaret per dag) tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een verminderde intelligentie op zesjarige leeftijd^[10]. Eerder onderzoek toont geen correlatie tussen cannabisgebruik en een verminderde cognitieve ontwikkeling^[11].

Amfetamine

Amfetamine ofwel speed is een sympathicomimeticum^[7]. XTC, (3,4-methyleendioxyamfetamine) ofwel MDMA is een analogo van amfetamine. Bij beide middelen is



sprake van geestelijke afhankelijkheid [8]. In Nederland zijn geen cijfers bekend over de prevalentie van amfetaminegebruik in de zwangerschap. In de Verenigde Staten wordt een amfetaminegebruik van 5% onder zwangere gerapporteerd^[12].

Effecten op de zwangerschap

Dierexperimenteel onderzoek op schapen toont aan dat het gebruik van amfetamine tijdens de zwangerschap resulteert in een verminderde uteroplacentaire perfusie, verhoogde weerstand in de arteria uterina en een verhoogde bloeddruk bij de foetus^[12]. Over de mogelijke gevolgen bij mensen is weinig wetenschappelijke kennis. Enkele case-reports beschrijven congenitale afwijkingen (o.a. cardiovasculaire defecten, gastroschisis, cheiloschisis en palatoschisis) bij prenataal gebruik van amfetamines^[13]. Op basis van enkel deze case-reports lijkt er onvoldoende evidence te zijn voor een associatie tussen deze aangeboren afwijkingen en amfetaminegebruik^[13]. Een meta-analyse van Ladhani et al toont aan dat gebruik van amfetamine gedurende de zwangerschap geassocieerd is met een significant verhoogd aantal partus premature (< 37 weken, OR 4,1: 95% BI 3,1 tot 5,6)^[12].



Vorm van Amfetamine

Gevolgen voor de neonaat

Prenataal amfetaminegebruik leidt tot een verhoogd risico op een geboortegewicht beneden de 2500 gram (OR 4,0: 95% BI 2,5 tot 6,4) en een verhoogd aantal neonaten die 'small for gestational age' zijn (OR 5,8: 95% BI 1,4 tot 24,1)^[12]. Absoluut is het geboortegewicht significant verminderd met 279 gram (95% BI -486 tot -74 gram)^[12]. Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen voor een effect op de cognitieve en motorische ontwikkeling bij kinderen met prenatale blootstelling aan amfetamine^[14].

Cocaïne

Cocaïne is een alkaloid dat wordt geëxtraheerd van de Erythroxyton cocaplant [5]. Gebruik leidt tot fysieke en geestelijke afhankelijkheid [7]. Cocainegebruik onder zwangeren is in de Verenigde Staten 0,2% [15].

Effecten op de zwangerschap

Er bestaat een verhoogd risico (38%) op een spontane abortus in het eerste trimester bij cocaïnegebruik^[13]. Een verhoogde concentratie norepinefrine in het plasma veroorzaakt uteruscontracties^[13], mogelijk bestaat er een teratogeen effect. Bij prenataal cocaïnegebruik worden microcephalie, intraventriculaire bloedingen, corticale atrofie en cysten, anomalieën in de tractus urogenitalis en aanlegstoornissen van de ledematen beschreven^[6]. Gebruik gedurende de zwangerschap leidt tot vasoconstrictie in zowel de maternale circulatie alsook uteroplacentair^[7, 16]. Dit kan leiden tot maternale en foetale hypertensie^[7, 16]. De verminderde uteroplacentaire perfusie kan resulteren in uteroplacentaire insufficiëntie, foetale hypoxie en acidose^[7]. Maternale complicaties zoals cardiale aritmieën, leverruptuur, cerebrale ischemie en uterusruptuur worden eveneens beschreven bij gebruik in de zwangerschap^[15]. Er bestaat een verhoogd risico op een abruptio placentae (OR 2,8: 95% BI 2,2 tot 3,6), placenta infarcten (OR 1,5: 95% BI 1,2 tot 1,9) en pre-eclampsie (OR 1,3: 95% BI 1,1 tot 1,6)^[15]. Daarnaast is het risico op een partus prematurus (OR 3,4: 95% BI 2,7 tot 4,2) verhoogd^[16].

Gevolgen voor de neonaat

Het risico op een geboortegewicht beneden 2500 gram (OR 3,7: 95% BI 2,9 tot 4,6) en 'small for gestational age' (OR 3,2: 95% BI 2,4 tot 4,3) is verhoogd bij cocaïnegebruik^[16]. Het geboortegewicht is gemiddeld 492 gram (95% BI -562 tot -421 gram) lager^[16]. Prenataal gebruik van cocaïne leidt tot een significante toename van agressief gedrag en verminderde concentratie op kinderleeftijd^[17].

Heroïne

Dit opiaat werkt door binding aan de opioïdreceptoren in het centrale zenuwstelsel en het gastro-intestinale stelsel^[18].

Hierdoor leidt het gebruik van heroïne tot verdoving van pijn, een gevoel van euforie maar geeft ook gastro-intestinale bijwerkingen als obstipatie^[18]. Er is een sterke mate van fysieke en geestelijke afhankelijkheid bij het gebruik van heroïne [18]. Prevalentie van opioïdengebruik onder zwangere vrouwen ligt in de Verenigde Staten rond de 1 tot 2%^[13].

Effecten op de zwangerschap

Gedurende de zwangerschap leidt het gebruik van opioïden tot een verhoogd risico op abruptio placentae en intra-uterine groeiretardatie^[19]. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan herhaaldelijke blootstelling van de placenta en foetus aan ontrekkingsverschijnselen^[19]. Het acuut stoppen van opioïdengebruik kan een nadelig effect hebben op zowel moeder als foetus^[13, 19-20]. In een Canadese richtlijn wordt geadviseerd om in de zwangerschap opioïden niet af te bouwen of te stoppen, gezien het grote risico op terugval in gebruik^[5]. Indien toch gestreefd wordt opioïden af te bouwen of te stoppen dan bij voorkeur in het tweede trimester^[5, 19]. Het advies in de Canadese richtlijn is dan om tijdens de zwangerschap te starten met substitutietherapie zoals methadon^[5]. In

vergelijking met heroïne hebben neonaten van moeders die methadon gebruiken een kortere opnameduur (11,8 versus 17,2 dagen: $p = 0,009$), een lagere gemiddeld maximale neonataalabstinentiesyndroom (NAS)-score (4,7 versus 5,8: $p = 0,004$) en een significant hoger percentage neonaten kan met de moeder met ontslag (93% versus 64%: $p < 0,001$)^[21]. Internationaal wordt buprenorfine steeds meer als een gelijkwaardige substitutie gezien naast methadon^[20].

Gevolgen voor de neonaat

Zowel prenataal heroïne- alsook methadongebruik resulteert in een lager geboortegewicht, respectievelijk RR 4,6 (95% BI 2,8 tot 7,7) en RR 1,4 (95% BI 0,8 tot 2,2)^[22]. Neonatale mortaliteit (RR 6,4: 95% BI 2,6 tot 14,7) en morbiditeit in het kraambed, waaronder hypoglycemie, hyperbilirubinemie en intracranieële bloedingen zijn verhoogd^[19, 20, 22]. Na de geboorte kan het NAS (55 - 94%) optreden, waarbij door overstimulatie van het centrale zenuwstelsel ontrekkingsverschijnselen kunnen ontstaan^[5, 19]. De belangrijkste symptomen hiervan zijn zweten, prikkelbaarheid, toegenomen spiertonus, voedingsproblemen, diarree en insulten^[5]. Met behulp



van de Finneganscore, een score die na elk voedingsmoment wordt opgemaakt en bestaat uit neurovegetatieve, cardiorespiratoire en gastro-intestinale symptomen, worden deze symptomen structureel gerapporteerd^[5]. Het gevolg van NAS is een vaak langdurige opname met medicamenteuze behandeling, bestaande uit opioïd-antagonisten waaronder morfine^[5]. Bij het gebruik van heroïne treden deze symptomen binnen 24 uur na de partus op, bij het gebruik van methadon pas tussen de 48-72 uur^[5, 9]. Het NAS komt even vaak voor bij methadon als bij buprenorfine, rapportage tussen de 40% en 90%^[25]. Prenataal gebruik van heroïne kan op kinderteeltijd leiden tot hyperactiviteit, verminderde aandacht en gedragsproblemen^[5].

Drugsgebruik en lactatie

Gegevens over de mogelijke gevolgen van drugsgebruik tijdens lactatie zijn zeer schaars. Mede hierom wordt het gebruik van elk van de hierboven beschreven drugs afgeraden door de American Academy of Pediatrics^[5, 9, 23, 24].

THC, de actieve stof in cannabis, heeft net als amfetamine en cocaïne een affiniteit voor lipiden, waardoor het accumuleert in borstvoeding^[9]. Cocaïnegebruik tijdens de lactatie kan leiden tot cocaïne intoxicatie bij de neonaat, bestaande uit prikkelbaarheid, diarree, vomitus en insulsten. Bij amfetamine zijn prikkelbaarheid en een verstoord slaappatroon bij de neonaat beschreven^[24]. Daarnaast leidt het gebruik van amfetamine tot verminderde prolactine release, waardoor de borstvoeding minder goed op gang komt^[25]. Heroïnegebruik tijdens de lactatie kan leiden tot tremoren, rusteloosheid en voedingsproblemen^[24]. Recent onderzoek toont, dat er bij borstvoeding tijdens het gebruik van methadon significant minder NAS voorkomt en dat bij kinderen met NAS de opnameduur significant korter is^[26]. Gezien de vele bekende voordelen van lactatie voor zowel de neonaat als de moeder, moet er bij drugsgebruik altijd een afweging gemaakt worden tussen de voordelen van lactatie tegen de mogelijke nadelen voor de neonaat^[9, 27]. Dit is ook afhankelijk van de frequentie en dosering van gebruik. ■



Heroïne

Tabel 1. Overzicht van de gevolgen van drugsgebruik op de zwangerschap, neonaat en lactatie

Drug	Zwangerschap	Neonaat	Lactatie
Cannabis	- Geen teratogeen effect - Intra-uteriene groeiretardatie	- Verminderd neonataal geboortegewicht - Mogelijk effect op cognitieve ontwikkeling	Afgeraden tot 30 dagen na gebruik
Amfetamine	- Effect bij mensen onbekend - Dierstudies: afname uteroplacentaire perfusie en verhoogde weerstand arteria uterina - Mogelijk verhoogd risico congenitale afwijkingen - Verhoogd risico partus prematurus	Verhoogd risico - Geboortegewicht < 2500 gram - Small for gestational age	Afgeraden
Cocaïne	Verhoogd risico - Abortus - Teratogene effecten beschreven - Maternale en foetale hypertensie - Abruptio placentae - Pre-eclampsie - Partus prematurus - Placenta infarcten	Verhoogd risico - Geboortegewicht < 2500 gram - Small for gestational age - Agressief gedrag en verminderde concentratie op kinderleeftijd	Afgeraden
Heroïne	Verhoogd risico: - Intra-uteriene groeiretardatie	Verhoogd risico - Intracranieële bloedingen - Hypoglycemie - Hyperbilirubinemie - Neonataal abstinentiesyndroom	Afgeraden. Methadon: toegestaan

Referenties

- Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):91-96.
- Graaf R de, Have M ten, Dorsselaer S van. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos-instituut, 2010a.
- Verdurmen J, Vollebergh W. Jeugd en riskant gedrag 2011. Utrecht: Trimbos-instituut 2012.
- Laar M van et al. Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2011. Utrecht: Trimbos-instituut 2012.
- Wong S, Ordean A, Kahan M. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Substance use in pregnancy, no. 256, April 2011. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114(2):190-202.
- Bauer CR, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(9):824-834.
- Kuczkowski KM. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy. *J Clin Anesth* 2003;15(5):382-394.
- El Marroun H, et al. Intrauterine Cannabis Exposure Affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(12):1173-1181.
- Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131(3):e1009-1024.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL. Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(3):254.
- Noland JS, et al. Executive functioning in preschool-age children prenatally exposed to alcohol, cocaine, and marijuana. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:647-656.
- Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):219.e1-7.
- Keegan J, et al. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis* 2010;29(2):175-191.
- Smith LM, et al. The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006;118(3):1149-1156.
- Mbah AK, et al. Association between cocaine abuse in pregnancy and placenta-associated syndromes using propensity score matching approach. *Early Hum Dev* 2012;88(6):333-337.
- Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):340.e1-12.
- Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics* 2010;125(3):554-565.
- Lindsay MK, Burnett E. The use of narcotics and street drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):133-141.
- Committee Opinion No. 524. American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119:1070-1076.
- Soyka M. Buprenorphine use in pregnant opioid users: a critical review. *CNS Drugs* 2013;27(8):653-662.
- Fajemirokun-Odudeyi O, et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(2):170-175.
- Minozzi S, et al. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16;(2):CD006318.
- Bartu A, Dusci LJ, Ilett KF. Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(4):455-459.
- Committee on Drugs and the American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 93 (1994), pp. 137-150.
- Oei JL, et al. Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review. *J Perinatol*. 2012;32(10):737-747.
- Welle-Strand GK, et al. Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment in opioid-exposed infants. *Acta Paediatr* 2013;102(11):1060-1066.
- Howard CR, Lawrence RA. Breast-feeding and drug exposure. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):195-217.