



Medicatie zwangerschap borstvoeding

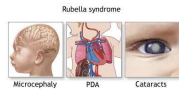
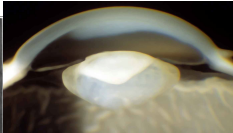
Yves Jacquemyn
UZA UA

De placenta is ondoordringbaar



1941, Gregg , rubella

• **Sir Norman McAlister Gregg**
Sir Norman McAlister Gregg showed that maternal rubella infection in early pregnancy caused birth defects. His work profoundly influenced further clinical and experimental research into both defects and their causes. His findings were however not immediately accepted among the medical profession and it was not until 1961, two decades after his initial findings, that scientists were able to isolate the rubella virus.



#ADAM



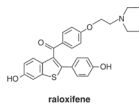
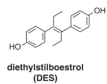
Softenondrama 1960

- kan het worden ingezet bij de bestrijding van multipel myeloom (ziekte van Kahler) Reiter en Behcet
- Remming van angiogenese (nieuwsvaatsvorming) bleek een negatief effect te hebben op groei van extremiteiten. Maar waar angiogenese geremd kan worden, kan tumorgroei geïnhibeerd worden. Daarom raakte het middel weer in zwang als onderzoeksobject in de jaren 80 en 90.



Een poos heeft de **hypothese** opgang gemaakt dat de teratogene werking van thalidomide uitsluitend te wijten zou zijn aan de ene **stereo-isomeer** van de stof, terwijl juist de andere de gewenste effecten vertoonde. Voor thalidomide blijkt dit echter niet te gelden omdat de stof in oplossing zelf isomereert (**racemisatie**): zelfs uit de zuivere werkzame isomeer wordt in oplossing vanzelf de andere isomeer gevormd, en onder fysiologische omstandigheden zelfs met zo'n snelheid dat het aantonen van een dergelijke selectiviteit van de beide stereo-isomeren van Thalidomide nagenoeg onmogelijk is, tenzij de voor de beide effecten verantwoordelijke receptoren zouden kunnen worden geïsoleerd.

DES kinderen: diëthylstilbestrol 1947-1976 vooral nederland



Alle medicatie is gevaarlijk

gevolgen

- Zwangeren worden onderbehandeld
 - Asthma: stopt puffs: meer hypertensie, iugr....
 - Diabetes: coma
 - Thrombose: recidief
 - Hypertensie: majeure opstoot
 - Epilepsie: aanval met foetale hypoxie
 - HIV: infauste prognose moeder en kind

feit

- Heel wat zwangeren (waarschijnlijk de meerderheid) gebruikt medicatie
 - WHO 86%, gemiddeld 2.9 producten per vrouw
- Voor sommigen is dit van mateneel en foetaal levensbelang
 - Thyroxine en vroege foetale hersenen
 - Insuline
 - HAART bij HIV
 - Corticosteroiden bij lupus, asthma,....

feit

- De bijsluiter is een medicolegale paraplu zonder informatie
- Er worden bijna geen studies naar medicatie bij zwangeren gedaan wegens onbetaalbare verzekering
- Te veel voorzichtigheid leidt tot ongerustheid en (onterechte) "eis" tot zwangerschapsafbreking

teratogenese

- Anatomische malformatie
- Functionele verstoring
- Gedragsstoornissen
- Late effecten op latere generaties
 - DES dochters, kleindochters en kleinzonen

overzicht

- Wat mag niet
- Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap
- Hoe vind ik het antwoord?

Wat mag niet in eerste trimester

- Cytotoxische stoffen
 - Alkylerend bvb cyclophosphamide en chlorambucil: 16-22% oog, lidmaat, skeletafwijkingen
 - 3 maanden preconceptioneel stoppen (??)
 - Methotrexaat: foliumzuurantagonist
 - Craniofaciaal, lidmaat czs (nbd)
 - 3 maanden preconceptioneel stoppen (??)
- Uitzondering: levensbedreigende status moeder

Waarom “eerste trimester”?

- Organogenese stopt week 12
- Dan geen majeure teratogenese meer
- Wel IUGR
- Wel functionele problemen bvb ontwikkeling zenuwbanen zonder duidelijke malformatie?

Methotrexaat embryopathie

- Meer dan eerste trimester: later foetale toxiciteit en dood beschreven
- IUGR, verminderde ossificatie, micrognathie, lidmaatafwijkingen, mentale retardatie



Wat mag niet

- Cytotoxisch
- Vitamine A analogen
 - Acitretin (Neotigason), isotretinoïne (Roaccutane etc.....)
 - Voor acitretin: als samen met alcohol: conversie naar etretinaat met T1/2 120 tot 168 dagen--- blijft tot 3 JAAR aantoonbaar
 - Retinoic acid embryopathy: vooral craniofaciaal en lidmaat

acitretin

- Plasmaspiegels zinloos: geen correlatie met afwijkingen: stapelt in vet
- Maar ook hier: de meeste gerapporteerde kinderen blijken normaal te zijn
- Is ook in zaadvocht aanwezig, slechts 5 zwangerschappen beschreven bij man die gebruikt:
 - 2 miskraam, 1 hygroma en cardiovasculaire afw, 1 nl, 1lost to f up.....

Acitretin advies

- Tot drie jaar na stoppen therapie niet zwanger worden

isotretinoïne

- Stoort migratie en differentiatie van cellen van de neurale lijst

- Hydrocefalie, microphthalmie, retinadefecten, microtie, microcefalie....
- In eerste 22 maanden na lancering in USA (1982-1984) 154 zwangeren
 - 21 majeure afwijkingen!!!!



Vitaminen zijn NIET onschuldig

- Extra vitamines zijn niet nodig, behalve PREconceptioneel FZ
- Vit A (retinol)
 - Max dagdosis 8000 IU/ dag
 - Hoge dosis "preformed" is teratogeen: oog, nbd maar enkel casuïstisch (βcaroteen nooit teratogenese aangetoond)
 - Cave lever rijk dieet
 - Deficiëntie ook gevaarlijk: meer HIV transmissie
 - Fabeltje: vit A hoger bij pilgebruik en daarom zou je moeten wachten na pilstop: geen verschil in zwangerschapsspiegel vit A tussen ex gebruikers en non gebruikers

Vitamine C

- < 2006: preventie pre-eclampsie
- Nu: > 500 mg extra per dag: geen betere prognose en meer foetale sterfte

Vitamine D

- Waarschijnlijk frequent te kort, met name bij gesluierte vrouwen
- Discussie over nodige spiegel en welke dosis supplement nog niet rond



Wat mag niet

- Cytotoxisch
- Vitamine A analogen
- ACE inhibitors en angiotensine II receptorblokkers
 - Mag niet in 2de en 3de trimester (1ste geen specifieke risico's beschreven)
 - Oligohydramnios, foetaal nierfalen en hypotensie, renale tubulusdysgenese, hypocalcificatie
 - Voor AIIRB geen gegevens bekend, analogie (slechts 4 casussen met losartan)
 - PS βblockers geen eerste keuze: IUGR, veelal ca blokker of aldomet

Wat mag niet

- Cytotoxisch
- Vitamine A analogen
- ACE inhibitors en sartanen
- Fluconazole
 - > 400mg / dag trim 1: diffuse afwijkingen lijkend op Antley-Bixer syndroom (weke schedel, trapezoiycephaly, nagelhypoplasie, radiohumeralesynostose,..): casuïstiek
 - Met itraconazole niet beschreven



Wat mag niet

- Cytotoxisch
- Vitamine A analogen
- ACE inhibitors en sartanen
- Fluconazole
- NSAID > 34 weken
 - Sluiten ductus arteriosus, nierfalen, NEC

Wat mag niet

- Cytotoxisch
- Vitamine A analogen
- ACE inhibitors en sartanen
- Fluconazole
- NSAID > 34 weken
- Radioactief jodium en andere radioactieve isotopen
- Thalidomide
- Misoprostol (Cytotec, behalve bij inductie)
- ...

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- paracetamol

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
 - 1 gr tegen pijn
 - Maternele en foetale levertoxiciteit
 - Casuïstiek als > 29 gram/24 uur
 - Geen teratogenese, invloed op IQ tot 4 jaar, groei
 - Geen effect op trombocyten (>> aspirine)
- Codeïne enkel probleem als withdrawal of ademdepressie kort voor bevalling

aspirine

- Lage dosis 60-100 mg bij placentatiestoornissen
- Therapeutische dosis:
 - foetale neonatale en maternele bloedingen
 - Mogelijk lager IQ
 - Mogelijk meer gastroschisis (vasculaire oorzaak)



Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- antibiotica

antibiotica

- Aminoglycosiden toxisch voor N VIII: doofheid
- Wel bij kanamycin en streptomycine beschreven, niet bij amikacin

antibiotica

- Ampicilline, amoxicilline: veilig (ook met clavulaanzuur)
- Azithromycine: eerste trimester weinig gegevens, daarna veilig
- Cefalosporine veilig
- Ciprofloxacine: geen humane afwijkingen, kraakbeenschade zuiver theoretisch risico
- Nitrofurantoin: niet teratogeen, wel hemolytische anemie neonaat ook als geen G6PD deficiëntie: niet a terme gebruiken

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- Antibiotica
- nifedipine

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- Antibiotica
- Nifedipine
 - Tocolyse en hypertensie
 - Moeilijke verzameling gegevens nevenwerkingen
 - Off label use...

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- Antibiotica
- Nifedipine
- influenzavaccin

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- Antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
 - Niet teratogeen (zelfs rubella niet...)
 - Moet bij zwangeren, best na 1 trim
 - Hoger risico overlijden zwangere met influenza

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- Antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- psychotropica

Psychotropica algemeen

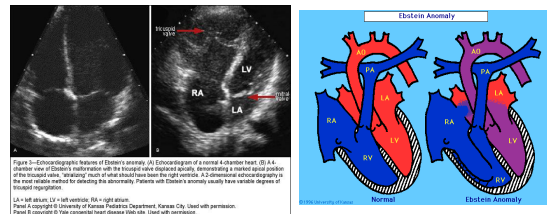
- Neonataal onttrekkingsyndroom
- Neonatale lethargie bij borstvoeding en vaak minder goede gewichtstoename
 - Veelal afgeraden bij borstvoeding

benzodiazepines

- Voor meeste weinig gegevens
- Diazepam
 - Controversieel, sommige studies associatie met bvb craniofaciale afwijkingen, in andere niet (maar ook dan toename van congenitale afwijkingen van bvb 2.6 naar 3.1 %)
 - Maternele withdrawl kan gevaarlijker zijn dan verdernemen
 - Neonatale withdrawl niet beschreven

lithium

- Klassiek: hartafwijking Ebsteinanomalië

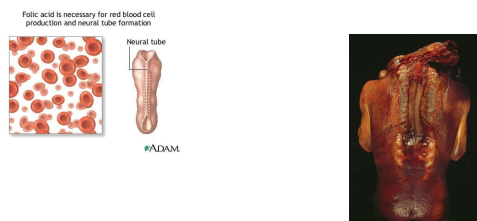


lithium

- Klassiek: hartafwijking Ebsteinanomalië
- Vroeger X 400 dan X 20 nu nog lager ingeschat
- Uitgebreide echo
- Gezien de bipolaire stoornis verdient doornemen de voorkeur

antiepileptica

- Vooral NBD bvb carbamazepine +- 5%



antiepileptica

- Vooral NBD bvb carbamazepine +- 5%
- Meer als in combinatie
- Bij epilepsie ook zonder medicatie gestegen risico
- 4-6 mg FZ preventief
- Convulsies gevaarlijker dan risico afwijking

- Van nieuwere producten (lamotrigine etc: weinig gegevens)

SSRI

- Fabel: zwangerschap beschermt NIET tegen recidief van depressie
- 3 x meer recidieven zo gestopt met medicatie tijdens zwangerschap, vooral in eerste trimester (Cohen, JAMA, 2006)
- Paroxetine minimale stijging cardiovasculaire afwijkingen (1.5 % vs basisrisico 1%, andere SSRI 1%)
- Voor andere geen stijging
- Geen gegevens "neurobehavior teratogenicity"

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- Psychotropica
- Corticosteroiden

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- Psychotropica
- Corticosteroiden
 - Associatie gespleten lip verhemelte blijft onduidelijk, studies falen in opsplitsen producten
 - Bvb dexa- en bethametasone gebruikt cfr longrijping, andere werken niet wegens afbraak door placentaire sulfatasen

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- Psychotropica
- Corticosteroiden

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

- Paracetamol
- antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- Psychotropica
- Corticosteroiden
- Anti-emetica en co

- Cimetidine: ok (feminisatie bij mens nooit vastgesteld)
- Ranitidine (grootste studie 322 casus) ok, zeker geen antiandrogeen effect
- Omeprazole (grootste studie 139 casus) niet teratogeen

- Meclizine (in postadoxine): piperazine antihistaminicum antiemeticum
- 2 grote studies met 1463 en 613 eerste trimester blootstellingen
- Niet teratogeen

metoclopramide

- Geen associatie met congenitale afwijkingen
- Maternelle prolactine stijgt, foetale niet

domperidone

- Geen enkel gegeven gepubliceerd (is in USA niet beschikbaar)
- Zelden gebruikt om melkproductie te stimuleren

Vaak gebruikte medicatie tijdens zwangerschap

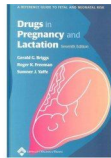
- Paracetamol
- antibiotica
- Nifedipine
- Influenzavaccin
- Psychotropica
- Corticosteroiden
- Anti-emetica en co
- antihistaminica

antihistaminica

- Oudere zoals chlorpheniramine of tripeleennamine: ok
- Cetirizine, loratadine in 2de en 3de trimester OK, onvoldoende gegevens 1st trim (geen afwijkingen beschreven)

Hoe vind ik het antwoord

- GG Briggs , RK
Freeman, S J Yaffe
- Drugs in pregnancy
and lactation
- Lippincott williams
and wilkins



alarmtekens

- hypertensie
 - Hoofdpijn, (rechter)
bovenbuikspijn, slecht
zien, “opgezwollen”
= bloeddruk laten
meten, albuminurie?
- Maaglast die niet vlot
overgaat met
antacida of met
éénvan bovenstaande
klachten gepaard
gaat : cave HELLP

