

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukés, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 21

21 december 1973.

## GENEESMIDDELEN LAAT IN DE ZWANGERSCHAP

De algemene problematiek van farmacotherapie in de zwangerschap, is besproken in het artikel 'Vruchtbeschadiging door farmaca' in Geneesmiddelenbulletin 3 (1967) 87.

Bij de meeste discussies over de invloed van het gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap is de aandacht vooral - en niet ten onrechte - gericht op het eerste en tweede trimester, de perioden waarin een farmacon op radicale en zelfs tragische wijze in de ontwikkeling van de foetus kan ingrijpen.

Er moet echter ook rekening worden gehouden met de mogelijke effecten van geneesmiddelen die in het laatste trimester of kort voor de baring worden toegediend. Immers worden ook in het laatste trimester van de zwangerschap vaak geneesmiddelen gebruikt. Uit een epidemiologische studie (Peckham en King, 1963) bleek dat 92% van een groep gravidæ in de loop van de zwangerschap tenminste één geneesmiddel gebruikte en 4% zelfs 10 of meer.

Hoewel de nadruk die sindsdien is gelegd op de complicaties van farmacotherapie tijdens de zwangerschap wel enig effect zal hebben gehad, blijft de zwangere geneesmiddelen innemen. John Forfar heeft bij een recent onderzoek kunnen waarnemen dat nog 82% van een groep zwangeren voorgeschreven medicatie heeft en 65% zelfmedicatie toepast. In aflopende frequentie werden gebruikt: ijzerpreparaten, analgetica, vitaminen, barbituraten, diuretica, anti-emetica, antibiotica, sulfonamiden, hoestmiddelen, antihistaminica, hormonen, tranquillizers, bronchodilatoren, slaapmiddelen en eetlustremmers. Bij dit onderzoek werd ook gevonden dat 57% van de vrouwen gedurende de zwangerschap rookte en meer dan 85% alcohol gebruikte.

Het effect van farmaca in de eerste twee trimesters van de zwangerschap is vooral in dierproeven bestudeerd; over het derde trimester zijn daarentegen vrij veel humane gegevens beschikbaar. Bij de mens zijn vooral die effecten bestudeerd die verband kunnen houden met de geneesmiddelenconcentraties die in het perifere bloed van de neonatus (nog) aanwezig zijn. Op grond van de hieruit verkregen gegevens kan worden vastgesteld of, en zo ja in welke mate, farmaca de placenta passeren.

Ook bepaalde stoffen die de placenta *niet* passeren (zoals moederkoornalkaloiden) kunnen de foetus schade berokkenen doordat zij aanleiding geven tot solutio placentæ of partus praematurus.

Ook wanneer bekend is dat de farmaca de placenta passeren, blijft een oorzakelijk verband tussen toediening van farmaca aan zwangeren en afwijkingen bij de pasgeborene moeilijk vast te stellen omdat onze kennis over de biochemische gebeurtenissen tijdens de foetale ontwikkeling en het samenspel tussen maternale, placentaire en foetale factoren veelal tekort schiet. De stoornissen bij de pasgeborene door farmaca die kort voor de partus aan de moeder zijn toegediend, zullen meestal voorbijgaand van aard zijn, maar kunnen ook blijvend zijn. Nadat de functie van de placenta is weggefallen worden de farmaca trager geëlimineerd doordat de pasgeborene geheel is aangewezen op de eigen renale excretie en op de omzetting in de nog niet geheel ontwikkelde lever. De gevolgen bij het kind kunnen postpartum worden nagegaan aan de hand van parameters zoals mate van geelzucht, onthoudingsverschijnselen en convulsies.

In het onderstaande is getracht een indruk te geven van de effecten die een aantal geneesmiddelen bij toediening laat in de zwangerschap kunnen tweebrengen. Het vermelden van een geneesmiddel impliceert uiteraard geenszins dat de toediening is gerechtvaardigd; het gebruik van farmaca in de zwangerschap blijft een kwestie van afwegen van de voordelen tegen de nadelen en van bewust accepteren van risico's.

#### *Antibiotica en chemotherapeutica*

Penicilline bereikt in foetaal bloed werkzame concentraties zij het lager dan die in matернаal bloed; dit geldt ook voor ampicilline en andere halfsynthetische afgeleiden van penicilline. Het zijn 'veilige' antibiotica, ook wat het effect op de foetus betreft; bovendien bereiken deze antibiotica, doordat zij via de foetale nieren worden uitgescheiden, therapeutisch werkzame concentraties in het vruchtwater, hetgeen bijvoorbeeld bij gebroken vliezen van belang is.

Urineweginfecties zijn de meest voorkomende extra-uteriene infecties tijdens de zwangerschap; het merendeel van deze infecties wordt veroorzaakt door gramnegatieve staafvormige bacteriën zoals *Escherichia coli*, die meestal gevoelig zijn voor *ampicilline*.

Aan het eind van de zwangerschap moeten *sulfapreparaten* worden vermeden, omdat deze stoffen (die de placenta vrij vlot passeren) bilirubine uit zijn binding met plasma-albumine verdringen waardoor het gevaar voor hyperbilirubinemie bij de pasgeborene toeneemt (risico van kernicterus!). Vooral langwerkende sulfapreparaten (Madribon®, Orisul®) zijn hierom berucht (het gevaar van hyperbilirubinemie zou afdoende worden weggenomen door fotherapie van de pasgeborene).

*Nitrofurantoin* (Furadantine®) kan hemolytische anemie bij de pasgeborene tot gevolg hebben.

*Tetracyclinen*, *chlooramfenicol*, *streptomycine* en *kanamycine* passeren vlot de placenta; zij dienen niet te worden voorgeschreven in het laatste trimester. Het gebruik van tetracyclinen vanaf de vierde zwangerschapsmaand geeft in veel gevallen een irreversibele geelbruine verkleuring van het melkgebit en hypoplasie van het tandemail. Chlooramfenicol moet niet aan een zwangere à terme worden toegediend. De neonatale lever is nog niet in staat de conjugatie en excretie van chlooramfenicol in voldoende mate te bewerkstelligen. Vooral prematuren zijn zeer gevoelig voor dit antibioticum; enkele dagen postpartum kan circulatoire collaps optreden ('grey syndrome').

Streptomycine en kanamycine moeten worden vermeden in verband met de ototoxiciteit; dit geldt ook voor *gentamicine* hoewel het de placenta niet vlot passeert.

#### *Analgetica*

Van een groep van 272 neonati kon bij meer dan 10% in het navelstrengbloed salicylaat worden aangetoond. *Salicylaten* verdringen bilirubine

uit de binding met plasma-eiwit; zij veroorzaken soms bloedingen bij de neonatus doordat het functioneren van de bloedplaatjes wordt verstoord. *Fenacetine*houdende preparaten kunnen sulfhemoglobinemie, methemoglobinemie, en ook hemolytische anemie bij de neonatus doen ontstaan. Paracetamol zou in hoge doseringen leverbeschadiging kunnen veroorzaken, doordat de afbraakprodukten zich aan levercellen binden. Het gebruik van indometacine zou hyperbilirubinemie kunnen teweegbrengen. Centraal aangrijpende analgetica, zoals *morfine*, geven postpartum ademhalingsdepressie; ingeval de moeder langdurig opiaten heeft gebruikt, treden bij de pasgeborene veelal onthoudingsverschijnselen op.

### *Psychofarmaca*

Van de *barbituraten* wordt fenobarbital (Luminal®) verreweg het meest gebruikt. Het geeft geen aanleiding tot ademhalingsdepressie, maar wel zijn onthoudingsverschijnselen beschreven nagenoeg analoog aan die welke kunnen optreden na het gebruik van opiaten door de moeder.

Pasgeboren kinderen van met barbituraten behandelde moeders zijn meestal minder geel dan onder fysiologische omstandigheden; dit wordt toegeschreven aan een versnelde omzetting van bilirubine door de lever tengevolge van een inductie van de enzymactiviteit.

De *benzodiazepinen* passeren de placenta en zouden, mits in geringe dosering toegepast, geen ongewenste effecten bij de foetus veroorzaken. Met name werd bij de toepassing tijdens de partus van diazepam (Valium®) in normale doseringen (minder dan 20 mg) geen ademhalingsdepressie waargenomen. Bij toepassing van hoge doses intraveneus (zoals bij de behandeling van (pre)eclampsie) is het optreden van ademhalingsdepressie echter wel mogelijk.

*Fenothiazinederivaten* zoals chloorpromazine (Largactil®) passeren gemakkelijk de placenta. De veronderstelling dat het optreden van gedragsstoornissen bij het kind verband houdt met een langdurig gebruik van fenothiazinen door de moeder wordt niet door de thans beschikbare gegevens gesteund.

*Lithiumzouten* die worden toegepast bij manisch depressieve psychose kunnen, indien de gebruikelijke dosering tot kort voor de partus wordt gehandhaafd, zowel bij de moeder als bij de pasgeborene bloedspiegels bereiken die toxisch zijn. Ook zou struma bij de pasgeborene ontstaan na een langdurig gebruik van lithiumzouten door de moeder.

### *Diuretica, antihypertensiva*

*Thiazidederivaten* kunnen bij de neonatus aanleiding geven tot een verstoring in het elektrolytenevenwicht, tot hyperbilirubinemie en mogelijk ook tot trombocytopenie.

Bloeddrukverlagende stoffen kunnen, vooral indien een bloeddrukdaling te snel wordt bewerkstelligd, een vermindering van de doorstroming van de intervillieuze ruimte veroorzaken. De oxygenatie van de foetus kan daardoor dermate tekort schieten dat het kind sterft. *Alfamethyl-dopa* (Aldomet®, Hyperpax®, Mulfasin®, Sembrina®) evenwel heeft naast een duidelijk centraal effect ook een perifeer vaatverwijdend effect; de doorstroming van de intervillieuze ruimte neemt daardoor toe en de toestand van het kind wordt gunstig beïnvloed. Zwangeren verdragen alfamethyl-dopa doorgaans beter dan niet-zwangeren. Voor zover bekend geven alfamethyl-dopa (en ook *clonidine* (Catapresan®)) geen ongewenste bijwerkingen bij de foetus.

*Guanethidine* (Ismelin®) is, mede door de sterk variërende resorptie, een tijdens de graviditeit moeilijk hanteerbare stof. De *ganglionblokkeers* kunnen paralytische ileus bij de pasgeborene geven.

Foetale bijwerkingen van *hydralazine* (Apresoline®) zijn niet beschreven, maar hydralazine heeft als nadeel een toename van de hartfrequentie bij

de moeder.

Van *reserpine* is bekend dat het vaak bijwerkingen geeft bij de neonatus; congestie van het neusslijmvlies en ademhalingsmoeilijkheden komen het meest voor; ook hypothermie is beschreven.

#### *Hoestmiddelen*

*Hoestmiddelen* die kaliumjodide bevatten geven nogal eens aanleiding tot struma met hypothyreoidie bij de pasgeborene; dit kan mogelijk zelfs tot (blijvende) achterstand in ontwikkeling leiden.

#### *Farmaca bij hormonale stoornissen*

*Trijoodthyronine* kan hypothyreoidie veroorzaken; *thyroxine* zou geen bijwerkingen bij de neonatus geven. *Thiouracilderivaten* passeren de placenta en geven bij de neonatus passagère hypothyreoidie en struma.

*Orale bloedsuikerverlagende farmaca* moeten tijdens de zwangerschap worden vermeden omdat zij te weinig stabiele bloedsuikerconcentraties geven. Bij toediening kort voor de partus bestaat bovendien een verhoogde kans op ernstige hypoglykemie bij de pasgeborene. Kwantitatieve gegevens omtrent de passage van *insuline* door de placenta zijn niet voorhanden.

Aangenomen wordt dat de schadelijke gevolgen op de foetus van insuline-shock bij de moeder eerder het gevolg zijn van de langdurige hypoglykemie bij de moeder dan van een direct effect van insuline op de foetus.

De neonatale cortisolspiegels bij kinderen van moeders die tijdens de (gehele) zwangerschap met *bijnierschorssteroiden* werden behandeld blijken normaal te zijn.

*Synthetische progestatieve stoffen* passeren de placenta. Sommige veroorzaken masculinisatie; in een aantal gevallen waren er zelfs moeilijkheden bij de vaststelling van het geslacht.

Dochters van tijdens de zwangerschap met *diethylstilbestrol* behandelde moeders, kunnen als late complicatie (soms pas tegen het 20e levensjaar) vaginacarcinoom vertonen.

#### *Anticoagulantia*

Anticoagulantia moeten in de zwangerschap alleen bij een dwingende indicatie worden gegeven. *Coumarinederivaten* worden weliswaar voor het grootste deel gebonden aan plasma-albumine, maar zij passeren wel de placenta; de foetale protrombine-productie kan worden verstoord. Het bloedstollingvertragende effect bij de foetus is veel groter dan bij de moeder; hierdoor wordt het gevaar voor bloedingen vergroot, vooral tijdens de baring. Foetale bloedingen schijnen in de praktijk echter zelden voor te komen. De hypocoagulabiliteit dient tijdens de zwangerschap zeer constant te zijn; een frequente controle is dan ook vereist. Enkele weken voor de partus zal men het beste de behandeling klinisch kunnen voortzetten met *heparine*; dit passeert de placenta in zeer geringe mate en bij deze geringe hoeveelheden zijn geen foetale bijwerkingen te vreezen.

## CORRECTIE

In Geneesmiddelenbulletin 7 (1973) 'Corticosteroiden bij shock' staat op blz. 61 in de tabel: hydrocortison-acetaat, dit moet zijn: hydrocortison.