

Marc Lemiengre,
Vakgroep Huisarts-
geneeskunde en
Eerstelijnsgezond-
heidszorg, UGent

Referenties:
zie website

Het blijft een wetenschappelijke uitdaging om de effecten van medicatie op de groei en de ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap in te schatten. Vroeggeboorte of spontaan miskraam zijn voor de hand liggende uitkomsten. Congenitale malformaties en ontwikkelingsstoornissen zijn uitkomsten die voor onderzoek moeilijker toegankelijk zijn omwille van de verscheidenheid in presentatie en de lange periode van opvolging.

In ontwikkelde landen schat men het gebruik van medicatie, vitamines en mineralen tijdens de zwangerschap tussen de 44,2 en de 93%¹. Toch is de beschikbare informatie over het risico voor de foetus beperkt. Van de 172 geneesmiddelen die tussen 2000 en 2010 waren goedgekeurd door de FDA, was voor 97,7% het teratogene effect onbekend en voor 73,3% waren er geen risico's bekend over het gebruik tijdens de zwangerschap². Deze cijfers zijn niet zo onverwacht aangezien (potentieel) zwangere vrouwen omwille van ethische redenen in alle gecontroleerde studies uitgesloten worden. Enerzijds kan onderzoek op proefdieren bepaalde risico's aan het licht brengen, anderzijds levert de afwezigheid van afwijkingen bij proefdieren geen enkele garantie voor een veilig humaan gebruik. De meeste informatie is trouwens afkomstig van vrouwen die bepaalde geneesmiddelen gewild of per ongeluk gebruikt hebben. Vooral de periode rond de conceptie is risicovol, omdat de vrouw op dat ogenblik nog geen weet heeft van een eventuele zwangerschap. Tijdens de zwangerschap is het gebruik van medicatie soms noodzakelijk omwille van een ziekte bij de moeder die ook een bedreiging kan zijn voor de gezondheid van de foetus. Een toevallige observatie van een spontaan miskraam, vroeggeboorte of congenitale afwijking in verband brengen met een eventueel gebruik van medicatie lijkt een voor de hand liggende verklaring. Klinisch epidemiologisch bewijs is er echter alleen wanneer de observatie frequenter voorkomt bij een groep gebruikers in vergelijking met een groep niet-gebruikers. Prospectief cohortonderzoek is wellicht onmogelijk in deze context waardoor men moet terugvallen op retrospectief cohortonderzoek dat nog moeilijker tot robuuste resultaten kan komen.

Een Deense cohortonderzoek onderzocht het verband tussen het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap en het risico van een spontane abortus of een vroeggeboorte³. Deze onderzoeksvraag is niet onbelangrijk aangezien het FAGG (Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) voor carbamazepine, valproïnezuur en clonazepam (de producten die in deze studie het meest gebruikt worden) uitgebreid waarschuwt voor ongewenste effecten tijdens gebruik in de zwangerschap. Via het Deense rijksregisternummer konden de auteurs de link leggen tussen verschillende databanken die gegevens verzamelen over spontane of uitgelokte miskramen, vroeggeboorten en medicatiegebruik door de moeder tijdens de zwangerschap. Op die manier konden ze de gegevens verzamelen van 4700 zwangerschappen. Bij zwangere vrouwen die anti-epileptica omwille van epilepsie gebruikten, is geen verhoogd risico van een spontane abortus vastgesteld. Er waren echter te weinig vroeggeboortes om hierover

uitspraken te kunnen doen. Behandelingen met hoge doses (carbamazepine, valproïnezuur en clonazepam) verhoogden wel het risico van een spontane abortus. Het is wel eigenaardig dat het risico van een spontane abortus statistisch significant toenam wanneer men de gegevens van vrouwen met of zonder epilepsie bij elkaar optelde (gecorrigeerde risk ratio van 1,13%; 95% BI van 1,04 tot 1,24). Deze uitkomst zou te maken kunnen hebben met de achillespees van elk cohortonderzoek, namelijk het niet kennen van alle confounders die onderliggend bijdragen tot het verschil. Vrouwen die anti-epileptica gebruikten waren frequenter alleenstaand, hadden een lager inkomen en een lagere opleiding dan niet-gebruikers. Vrouwen met een psychiatrische voorgeschiedenis, middelenmisbruik, hoger gebruik van neuroleptica en antidepressiva hadden procentueel meer uitgelokte abortussen. De studie gaf ook geen gegevens over congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen bij de geboren kinderen terwijl de officiële bijsluiters dit net als risico vermelden. Vermoedelijk zal ook dat te maken hebben met de beperkte incidentie van deze aandoeningen.

Dit Deense onderzoek illustreert de methode die men kan gebruiken om gegevens over het effect van noodzakelijke medicatie op het verloop van een zwangerschap in te schatten. De onderzoekers hebben systematisch de beschikbare landelijk geregistreerde informatie over alle geboorten, vroeggeboorten en geplande en spontane abortussen gelinkt aan databanken die beschikken over gegevens in verband met de gezondheid, de sociale context en het medicatiegebruik bij zwangeren. Op die manier konden ze gegevens van niet-gebruikers vergelijken met gegevens van gebruikers. Wanneer men er dan in zou slagen de invloeden van belangrijke confounders te neutraliseren, zou het mogelijk zijn om robuustere uitspraken te doen over de risico's van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen op het verloop van een zwangerschap. De gegevensbanken die men hiervoor gebruikt zijn niet ontworpen met het oog op dergelijk onderzoek. Dat maakt het verzamelen en het interpreteren van de gegevens niet gemakkelijker, maar het is wellicht de enige manier om kennis te verzamelen die is gebaseerd op observeerbare feiten. Momenteel gebruikt men meestal een pathofysiologische verklaring of observaties tijdens onderzoek bij proefdieren om het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap af te raden.

Besluit

Verdere uitbouw van een degelijke farmacovigilantie, liefst binnen een Europese context, is voor deze materie een prioriteit. Om het reële risico te kunnen inschatten zou men toevallige observaties van afwijkingen best afwegen tegenover het aantal zwangerschappen waarbij het gebruik van het geneesmiddel veilig bleek.

Twee betrouwbare bronnen met informatie over medicatiegebruik en zwangerschap:

<http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>

<https://pharm.kuleuven.be/apps/cybele/CybeleN/intronl/>