

‘Als er weer een Softenon-debacle zou zijn, kwam er vast wel geld voor onderzoek’

Voor zwanger & ziek bestaat geen medicijn

Lisanne Stolwijk,
freelance journalist en student
geneeskunde

Van alle zwangere vrouwen gebruikt driekwart medicatie. Maar hoe veilig is dat voor het ongeboren kind? Het antwoord daarop wordt maar langzaam gevonden, want zwangeren worden stelselmatig uit klinische studies geweerd.



Zwangere vrouwen worden ziek en zieke vrouwen worden zwanger. De groep chronisch zieken in Nederland groeit en hun aantal loopt voor mensen in de reproductieve leeftijd tegen de twee miljoen. Maar is de best beschikbare medicatie ook het veiligst voor het ongeboren kind? In het bijzonder bij nieuwe medicatie is dat een constant dilemma voor artsen.

Zwangere vrouwen wordt echter routinematig de deelname aan klinische studies ontzegd. Voor het vergaren van bewijs is dat problematisch. *Nature* besteedde afgelopen juni aandacht aan dit mankement in wetenschappelijk onderzoek. De *Council for International Organizations of Medical Sciences* van de WHO en Unesco benadrukt in internationale, ethische richtlijnen dat zwangere vrouwen geschikt zijn om mee te doen aan biomedisch onderzoek. Juist het ontzeggen van participatie is onethisch en niet-wetenschappelijk. Het onderzoek is juist nodig om informatie te verkrijgen die relevant is voor de gezondheid van de vrouw.

In *Nature* oppert een onderzoeker meerdere mogelijkheden om deze wetenschappelijke leemtes op een verantwoorde manier op te vullen. Bijvoorbeeld door kleine klinische geneesmiddelenonderzoeken op te zetten voor zwangere vrouwen. Deze specifieke groep start met het testen van de veiligheid van het geneesmiddel in fase één op het moment dat de effectiviteit van het medicament bij de algemene populatie al in fase drie wordt getoetst. Een tweede optie is juist het verplicht stellen van integratie van zwangere vrouwen in klinische studies, maar dan met een verhoogd toezicht op de veiligheid. In feite zouden toezichthouders geneesmiddelenfabrikanten moeten verplichten vervolgonderzoek te doen naar langetermijengevolgen.

Vertekend beeld

Aangezien aangeboren afwijkingen vrij zeldzaam zijn, is een verhoogd risico vaak pas te

Databank voor evaluatie medicijnen bij zwangerschap

In januari 2011 start een project met een groot Europees registratiesysteem: EUROmediCAT. De Europese Unie heeft hiervoor drie miljoen euro subsidie toegekend. Het doel is een Europese database te ontwikkelen voor de evaluatie van de veiligheid van medicijngebruik tijdens zwangerschap, gebruikmakend van al bestaande Europese databases uit veertien verschillende landen van aangeboren afwijkingen en databases van medicijnen die op recept verstrekt zijn. Het is de beste manier om zo snel mogelijk risico's te signaleren en te achterhalen. Allereerst zullen ze zich richten op medicijnen voor chronische ziekten, namelijk anti-epileptica, anti-asmatica, antidepressiva en insuline.





beeld: Corbis



'Het gegeven advies is soms maar op één patiënt gebaseerd'

detecteren als een geneesmiddel eenmaal op de markt is. Tot nu toe zijn observationele studies dan ook de meest gebruikte methode om informatie over zwangere vrouwen en teratogene risico's van medicijngebruik aan het licht te brengen. Bij een sterk teratogeen middel is dat uiteraard erg snel duidelijk. Juist de matig teratogene middelen vragen veel data van blootgestelde zwangere patiënten. Na het op de markt komen van het anti-epilepticum valproïnezuur heeft het wel dertig jaar geduurd voordat uit onderzoek duidelijk werd dat het een verhoogd risico geeft op congenitale afwijkingen.

Bij gebruik van observationeel onderzoek in de vorm van een cohortstudie is het van belang op te passen voor vertekening. Lolkje de Jong-van den Berg, hoogleraar Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie van de RUG, licht toe: 'Vooral resultaten van studies gebaseerd op spontane rapportages kunnen een verkeerd beeld geven. Aangeboren afwijkingen worden vaak selectief gemeld en van normale zwangerschappen hoor je niets. Hierdoor kan de prevalentie vele malen hoger lijken dan in werkelijkheid het geval is. Om die reden is

lithium jarenlang in de ban gedaan door psychiaters. Na verschillende studies scheen er een sterk verhoogd risico te zijn op een hartafwijking, de *Ebstein's anomaly*. Nu blijkt dat het beeld te negatief

is geschetst en dat er in die studies sprake was van een enorm selectieve presentatie. Aangezien lithium absoluut een effectief middel is bij bipolaire stoornissen, schrijven psychiaters het medicament nu weer mondjesmaat voor bij zwangeren.'

Black box warning

Als een geneesmiddel eenmaal wordt voorgeschreven, kunnen meldingen zorgen voor een signaal van teratogeniteit. Belangrijk is dan ook dat artsen alert zijn op bijwerkingen van medicatie en melding maken van een aangeboren afwijking. Na veelvuldige meldingen kan de FDA (US Food and Drug Administration) een 'black box warning' afgeven. In Nederland kan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) Direct Healthcare Professional Communications sturen naar medici in geval van veiligheidsissues. Dit is dan naar aanleiding van meldingen bij Eurocat Nederland (landelijke registratie van aangeboren aandoeningen) of het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Een dergelijke 'black box warning' werd bijvoorbeeld afgegeven over lamotrigine, een anti-epilepticum. Dit medicament leek een twintig keer verhoogd risico te geven op een gespleten gehemelte bij het kind. De Jong-van den Berg en haar team bestudeerden alle gegevens van het Europese netwerk van registraties van aangeboren aandoeningen over gespleten gehemelte en lamotrigine. Hiermee voerden ze een *case control*-studie uit en daaruit bleek geen verhoogd risico. De Jong-van den Berg benadrukt het belang van grote registratiesystemen: 'Op die manier is het mogelijk om te testen of dit soort waarschuwingen terecht zijn.'

Verwarring

Als er zoveel onduidelijkheid heerst op wetenschappelijk gebied, waar kan een arts de beslissing dan wel op baseren? Met vragen over geneesmiddelen in en rondom de zwangerschap kunnen artsen terecht bij de Teratologie Informatie Service (TIS), het enige aanspreekpunt in Nederland. De medewerkers van de TIS zijn op de hoogte van de meest recente literatuur en staan in direct contact met ENTIS (Europees) en OTIS (Amerikaans). Zodra de TIS het antwoord op een specifieke vraag niet weet, zijn ze op die manier via een e-mailservice binnen 24 uur op de hoogte van de ervaring van de hele wereld. Op dit moment valt de TIS onder het RIVM, in 2011 gaat de dienst op in het Lareb, een efficiëncymaatregel van het ministerie van VWS.

Netteke Wentges, arts en werkzaam bij TIS, licht het werk van de organisatie toe: 'Onze hoofdtaak is het informeren van de beroepsgroep om zo bij te dragen aan optimale farmacotherapie tijdens zwangerschap en lactatie. Qua monitorfunctie volgen wij interessante geëxposeerde zwangerschappen om op die manier een internationaal cohort te vormen. Dit doen we in samenwerking met de ENTIS en OTIS. Jaarlijks volgen wij er 250.' Vaak bellen artsen de TIS met het probleem dat ze geen informatie kunnen vinden. Wentges legt uit: 'Er is gebrek aan een eenduidig beleid. De huisarts zegt dat het gebruik van een geneesmiddel kan, de gynaecoloog beweert dat het niet kan en de neuroloog heeft weer een andere mening. Als je teruggaat naar de bronnen blijkt dat het gegeven advies soms maar op één patiënt is gebaseerd. Grote verschillen tussen de beroepsgroepen en tussen individuele behandelaars zorgen voor verwarring, met name voor de patiënt.'

Artsen verschillen in de strategie die ze uiteindelijk op basis van de schaarse informatie

Signalen over SSRI's

De meeste vragen die artsen aan de Teratologie Informatie Service (TIS) stellen, gaan over psychofarmaca. In acht jaar tijd is het aantal zwangerschappen waarin SSRI's zijn gebruikt verdubbeld. Meerdere studies leggen de relatie tussen specifieke hartafwijkingen en SSRI's. Uit recent onderzoek blijkt dat paroxetine, de meestgebruikte SSRI, een licht tot matig verhoogd risico geeft op atriumseptumdefecten, al blijft het absolute risico klein. Later in de zwangerschap kunnen SSRI's nadelige effecten hebben op het kind, zoals ont-trekkingsverschijnselen. Een tijdige individuele afweging met voorlichting over de mogelijke risico's is dus van groot belang.



volgen. Zo is er de strategie 'geen bericht, goed bericht'. Deze methode lijkt cru, maar eigenlijk is het nodig dat veel artsen op die manier geneesmiddelen voorschrijven, gezien de lage prevalentie van aangeboren afwijkingen. Het is de enige manier om veel data van geëxposeerde vrouwen te verkrijgen. Artsen kiezen voor de optimale farmacotherapie, wetende dat niet veel problemen zijn geregistreerd. Maar er zijn ook andere manieren.

Er zijn artsen die ervoor kiezen een middel uit de weg te gaan zolang er niet genoeg evidence over bestaat, bijvoorbeeld bij het gebruik van *biologicals*. Volgens de nieuwe Europese Reproductie Richtlijn bij Inflammatoire Darmziekten is het raadzaam anticonceptie te adviseren als de man anti-TNF gebruikt, omdat er zeer weinig gegevens

beschikbaar zijn over de effecten van anti-TNF op de kwaliteit van het sperma. De gespecialiseerde preconceptiepoli op het Erasmus MC adviseert daarom het invriezen van sperma bij mannen voordat zij *biologicals* gaan gebruiken.

Een andere strategie is om het medicijngebruik empirisch te onderbouwen, zoals bij insuline-

analoga gebeurt. Het is namelijk niet mogelijk op basis van de literatuur insuline-analoga aan te bevelen voor zwangerschappen. Tot nu toe leert de ervaring echter dat geneesmiddelen bestaande uit grote moleculen geen verhoogd risico laten zien voor het kind. Het feit dat een stabielere glycemische controle bereikt wordt met dit medicijn is vaak doorslaggevend in het besluit. De Jong-van den Berg: 'Wees bij een dergelijke afweging duidelijk over de onzekerheden naar de patiënt.'

Borstvoeding

Een vierde mogelijkheid is om de moeder en de partner te laten kiezen na het voorleggen van de mogelijkheden. Zo heb je reumapatiënten die *biologicals* gebruiken. Moeten zij wel of geen borstvoeding geven? De ene arts is van mening dat het kind tijdens de zwangerschap een veel hogere bloedwaarde bereikt dan het met borstvoeding ooit zal krijgen. Een ander zegt: 'Je hebt een fantastisch alternatief en dat is flessenmelk.'

Ten slotte kan een arts zich baseren op de informatie in de richtlijnen. Helaas schieten deze vaak tekort op het gebied van zwangerschap. Janneke van der Woude, MDL-arts in het Erasmus MC en bestuurslid van de *European Crohn's and Colitis Organization*, zet zich in voor meer duidelijkheid rondom reproductie en inflammatoire darmziekten. 'In de meeste richtlijnen wordt er een hoofdstukje zwangerschap tussen gestopt. Hierin komt vaak lang niet alles wat relevant is aan bod.' Waar de richtlijn Inflammatoire Darmziekten veertien pagina's besteedt aan het onderwerp, is de specifieke Europese richtlijn over reproductie vier keer zo lang. Van der Woude: 'Daarbij moet je de behandeling niet aanpassen als een vrouw zwanger is, maar zodra zij een kinderwens heeft. Op dat moment kan worden afgewogen of er überhaupt met bepaalde medicatie gestart moet gaan worden, omdat misschien later blijkt dat ze toch niet kunnen stoppen met deze middelen. Richtlijnen baseren zich op studies, maar ook resultaten van onderzoeken spreken elkaar soms tegen.' Zelfs voor de hand liggende bronnen blijken wat betreft zwangerschap en borstvoeding niet altijd eenduidig.

Voorkeursmiddel

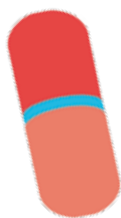
Netteke Wentges: 'Ook al wordt methyldopa in de algemene praktijk nauwelijks meer voorgeschreven, het is bij zwangere vrouwen en tijdens het geven van borstvoeding nog steeds het voorkeursmiddel. Maar als je kijkt in het Farmacotherapeutisch Kompas staat er

Richtlijnen schieten vaak tekort op het gebied van zwangerschap



SAMENVATTING

- Geneesmiddelenonderzoek onder zwangere vrouwen vindt niet of nauwelijks plaats.
- Daardoor bestaat er over het medicatiebeleid bij zwangere zieken weinig kennis en veel onzekerheid, bij zowel de arts als de patiënt.
- Artsen kunnen voor informatie terecht bij de TIS (Teratologie Informatie Service), maar vinden ook daar dikwijls geen eenduidige antwoorden.
- Meer onderzoek en dataregistratie zijn nodig om de verwarring weg te nemen en een veilig medicatiebeleid te realiseren.




Verwijzingen naar websites met aanvullende informatie vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

“gebruik ontraden bij lactatie”. Dit advies is gebaseerd op de tekst van de fabrikant.’ Vervolgens is het in de praktijk van het grootste belang de patiënt duidelijke voorlichting te geven. Meerdere problemen kunnen zich hierbij voordoen. Wentges: ‘Patiënten hebben er op het moment van voorlichting niet altijd oren naar, bijvoorbeeld omdat een kindervens dan nog niet speelt. Bij de TIS zien we nog steeds elk jaar mensen die zwanger raken onder het gebruik van Roaccutane, een sterk teratogeen acnemiddel. Terwijl bij dit medicament zelfs het gebruik van twee anticonceptiemiddelen wordt geadviseerd.’ Een ander probleem kan zijn dat chronisch zieken aan de ene kant heel therapietrouw zijn, maar soms toch hun kop in het zand steken.

Zij willen niet ook nog eens horen dat ze op moeten passen met de zwangerschap. ‘Het merendeel van de zwangerschappen wordt niet gepland’, zegt Wentges. Het kan ook zijn dat de uitleg over de huidige inzichten, de zekerheden en de onzekerheden over geneesmiddelen en zwangerschap, patiënten afschrikt. Janneke van der Woude: ‘Juist als je het niet goed bespreekt met de patiënt, zie je vaker dat patiënten helemaal stoppen met de medicatie. Met alle gevolgen van dien. Een jonge patiënt met de ziekte van Crohn en een exacerbatie weigert medicatie, terwijl de actieve ziekte juist een bedreiging vormt voor het kind. De patiënt is doodsbenaamd geworden voor medicijnen.’

Terughoudend

In de praktijk nemen Nederlandse artsen over het algemeen een terughoudende houding aan. De Jong-van den Berg: ‘Zolang beslissingen gebaseerd blijven op de meest recente informatie, is dat goed. Artsen moeten niet alleen uitspreken wat ze wel weten, maar vooral ook wat ze niet weten.’ Hoelang de kennisleemte nog voortduurt, is de vraag. ‘Nu doen we vooral met ongeplande zwangerschappen veel ervaring op over de werking van nieuwe geneesmiddelen’, aldus Wentges. ‘Op het moment dat er weer een Softenon-debacle zou plaatsvinden, weet ik zeker dat er ineens overal geld vandaan komt voor databases en onderzoek.’ 

praktijkperikel

Onverantwoorde vraag

Tijdens een recent kraambezoek zit de verse moeder er twee dagen post partum erg bleek en slapjes bij. Ze was wegens een niet vorderende uitdrijving naar het ziekenhuis vervoerd voor een oxytonine-infuus. Er werd een gezonde dochter geboren, maar door een atone uterus verloor ze daarna 1500 cc bloed.

Vlak voor ontslag de volgende morgen werd haar gevraagd of ze wilde deelnemen aan het WOMB-onderzoek (*Well being of Obstetric patients on Minimal Blood transfusions*), waarbij wordt gekeken of pas bevallen vrouwen met een Hb tussen de 3 en de 5 beter af zijn met een bloedtransfusie of met staal-tabletten.

Ze had niet geslapen die nacht, was erg moe en zette een handtekening. Ze ging naar huis met een Hb van 3,7 en met een recept voor staal-tabletten, maar zonder een kopie van het getekende document en zonder informatie over het onderzoek (met bijvoorbeeld een telefoonnummer). Ze denkt dat de slapte, de duizeligheid en het alleen maar op bed kunnen liggen, bij een bevalling horen.

Hoe kan de medisch-ethische commissie het verantwoord vinden een vermoeide, pas bevallen jonge moeder met een Hb van 3,7 zonder de aanwezigheid van de vader vlak voor het ontslag een dergelijke vraag te stellen?