

TERATOGENE OF  
FOETOTOXISCHE  
GENEESMIDDELEN DIE IN  
BELGIË GEBRUIKT WORDEN  
TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

8 op de 10 zwangere vrouwen nemen minstens één  
geneesmiddel tijdens de zwangerschap



Een uitgave van de **Onafhankelijke Ziekenfondsen**

Lenniksebaan 788A - 1070 Brussel

T 02 778 92 11

[commu@mloz.be](mailto:commu@mloz.be)

In samenwerking met Prof. Jean-Michel Dogné (Universiteit van Namen - Head of the Department of Pharmacy)

—

Redactie > Güngör Karakaya

Lay-out > Vera De Geest

**[www.mloz.be](http://www.mloz.be)**

(©) Onafhankelijke Ziekenfondsen / Brussel, oktober 2018

(Ondernemingsnummer 411 766 483)

## TERATOGENE OF FOETOTOXISCHE GENEESMIDDELEN DIE IN BELGIË GEBRUIKT WORDEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

8 op de 10 zwangere vrouwen nemen minstens één geneesmiddel tijdens de zwangerschap

Een zwangere vrouw krijgt soms geneesmiddelen om symptomen in verband met de zwangerschap te verlichten en om acute of chronische pathologieën te behandelen, of ze doet aan zelfmedicatie. Uiteraard moet de moeder gedurende haar zwangerschap in goede gezondheid verkeren, want bepaalde ziektes kunnen gevaarlijk zijn voor moeder en/of kind als ze niet tijdens de zwangerschap behandeld worden.

De meeste geneesmiddelen die een zwangere vrouw inneemt, worden evenwel ook opgenomen door de baby. Onschuldige geneesmiddelen voor een volwassene kunnen misvormingen of andere problemen veroorzaken bij de baby. Die effecten kunnen *in utero* opduiken, of pas maanden of zelfs jaren later.

In de jaren '50 tot '70 was er veel ophef rond het gebruik van Softenon, dat ernstige misvormingen bij zo'n 10.000 kinderen over de hele wereld veroorzaakte. Maar hoeveel vrouwen nemen vandaag nog geneesmiddelen tijdens hun zwangerschap die mogelijk gevaarlijk kunnen zijn? De Onafhankelijke Ziekenfondsen zochten het uit door de administratieve gegevens van terugbetaalde geneesmiddelen bij 63.736 zwangere vrouwen te analyseren tussen begin 2013 en eind 2016.

# TERATOGENE OF FOETOTOXISCHE GENEESMIDDELEN DIE IN BELGIË GEBRUIKT WORDEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

8 op de 10 zwangere vrouwen nemen minstens één  
geneesmiddel tijdens de zwangerschap

## Inhoud

01	Inleiding .....	5
02	Methodologie.....	7
03	Resultaten .....	12
04	Conclusie.....	21
05	Discussie en aanbevelingen.....	23
06	Referenties .....	28

De literatuur leert ons dat in de economisch ontwikkelde landen meer dan 80 % van de vrouwen minstens één geneesmiddel toegediend krijgt tijdens de zwangerschap (Lacroix et al., 2000, Lacroix et al., 2009, Hurault-Delarue et al., 2011, Daw et al., 2011, Lecarpentier, 2013, Ventura et al., 2018). Afhankelijk van de studie worden er gemiddeld 3 tot 13 verschillende geneesmiddelen voorgeschreven en afgeleverd tijdens de zwangerschap (Lacroix et al., 2000, Hurault-Delarue et al., 2011, Ventura et al., 2018). Een recente studie (Ventura et al., 2018) bij 153.079 zwangere vrouwen die tussen 2008 en 2012 bevallen zijn in een centrale streek van Italië (Latium), meldt dat 80,6 % van hen minstens één geneesmiddel (buiten vitamines en mineralen) voorgeschreven en afgeleverd kreeg tijdens de zwangerschap, met gemiddeld 4,6 geneesmiddelen per zwangerschap. Aangezien het risico op chronische ziektes (zoals obesitas, diabetes en hypertensie) of comorbiditeit toeneemt met de leeftijd, vergroot de geleidelijke stijging van de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind krijgen (26,4 jaar in 1990 tegenover 28,8 jaar in 2016, volgens de statistieken van Eurostat) het risico dat ze tijdens hun zwangerschap geneesmiddelen zullen moeten nemen.

De meeste geneesmiddelen die een zwangere vrouw inneemt, worden evenwel ook opgenomen door de baby. Onschuldige geneesmiddelen voor een volwassene kunnen misvormingen of andere problemen veroorzaken bij de baby. Die effecten kunnen in utero opduiken, of pas maanden of zelfs jaren later. Een geneesmiddel wordt geklasseerd als teratogeen wanneer het het risico op misvormingen bij de foetus verhoogt, en als foetotoxisch wanneer het de ontwikkeling of de gezondheid van het ongeboren kind beïnvloedt.

Sinds de drama's met thalidomide<sup>1</sup> en di-ethylstilbestrol<sup>2</sup> (twee zeer teratogene producten) zorgt de blootstelling van een zwangerschap aan geneesmiddelen voor veel ongerustheid bij zowel de bevolking als de gezondheidsprofessionals.

Voor sommige geneesmiddelen is klaar en duidelijk aangetoond dat ze teratogeen en foetotoxisch kunnen zijn, maar voor de meeste is niet duidelijk vast te stellen of ze een risico op anomalieën inhouden als ze gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Tenzij echt noodzakelijk, is het dus beter alle medicatie te vermijden tijdens de zwangerschap. De voorschrijver moet de verwachte voordelen van een behandeling nauwkeurig afwegen tegen de gekende of potentiële risico's voor moeder en kind.

---

<sup>1</sup> Deze molecule, indertijd in België gecommercialiseerd onder de merknaam Softenon®, werd van eind jaren 50 tot begin jaren 60 voorgeschreven aan zwangere vrouwen om misselijkheid tegen te gaan. Het product werd in 1962 verboden in België wegens de misvormingen bij de kinderen die er *in utero* aan blootgesteld waren. Vandaag is de molecule opnieuw op de markt onder de merknaam Thalidomide Celgene®. Het wordt in zeer specifieke omstandigheden gebruikt bij kankerbehandeling, maar mag in geen geval voorgeschreven worden aan een zwangere vrouw.

<sup>2</sup> Dit geneesmiddel, ook wel bekend onder de naam DES, werd van de jaren 50 tot de jaren 70 voorgeschreven aan zwangere vrouwen om miskramen en vroeggeboortes te voorkomen en om ernstige hemorragie te behandelen. Het product werd in 1975 verboden en van de markt gehaald in België wegens de misvormingen bij de kinderen die er *in utero* aan blootgesteld waren

Gezien de mogelijke impact op de volksgezondheid is het belangrijk om het gebruik van potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen bij zwangere vrouwen in België nader te onderzoeken. Deze studie wil de balans opmaken van de geneesmiddelen (of molecules) die gevaarlijk kunnen zijn als ze ingenomen worden tijdens de zwangerschap. De analyses betreffen het voorschrijven van terugbetaalde geneesmiddelen die afgeleverd werden aan zwangere vrouwen die in België bevallen zijn van 2014 tot 2016. Onderbroken zwangerschappen zijn niet opgenomen in de studie. De geanonimiseerde gegevens komen uit de administratieve databases over terugbetalingen van de Onafhankelijke Ziekenfondsen. Die bevatten informatie over de voorgeschreven geneesmiddelen die terugbetaald worden door de ziekteverzekering en afgeleverd werden aan zwangere vrouwen die gedurende hun volledige zwangerschap aangesloten waren bij de Onafhankelijke Ziekenfondsen.

De geneesmiddelen met teratogene en foetotoxische effecten die geselecteerd werden voor deze studie, werden geïdentificeerd op basis van informatie uit twee informatiebronnen: de Nederlandse Teratologie Informatie Service Lareb van het European Network of Teratology Information Services (ENTIS), en het Franse Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Deze centra voor teratologiewaakzaamheid baseren zich op een reeks gegevens en studies om gezondheidsprofessionals en hun patiënten te adviseren over de potentiële effecten van geneesmiddelengebruik en andere blootstellingen op de zwangerschap, de foetus en de borstvoeding. Ze stellen deze informatie beschikbaar op hun website, die ook voor het grote publiek toegankelijk is.

Er is een transversale studie gemaakt op basis van de geanonimiseerde administratieve gegevens over terugbetalingen waarover de Onafhankelijke Ziekenfondsen beschikken. Die bevatten onder meer informatie over de voorgeschreven geneesmiddelen die terugbetaald worden door de ziekteverzekering en afgeleverd werden aan zwangere vrouwen die gedurende hun volledige zwangerschap aangesloten waren bij de Onafhankelijke Ziekenfondsen.

De studie besloeg vrouwen die tussen 01/01/2014 en 31/12/2016 bevallen waren. Dankzij de terugbetalingsgegevens van de Onafhankelijke Ziekenfondsen kon de bevallingsdatum bepaald worden op basis van de nomenclatuurcode van de geneeskundige verstrekkingen in verband met een bevalling. De zwangerschapsperiode werd geschat door de drie kwartalen vóór de bevallingsdatum te nemen. Ook de sociodemografische kenmerken van de zwangere vrouwen kwamen uit de geanonimiseerde administratieve gegevens van de Onafhankelijke Ziekenfondsen.

De gegevens over de geneesmiddelen bevatten alle voorgeschreven geneesmiddelen die (geheel of gedeeltelijk) terugbetaald worden door de ziekteverzekering, en die voorgeschreven en afgeleverd waren door een apotheek of een ziekenhuis. Geneesmiddelen die niet terugbetaald worden door de ziekteverzekering, werden niet opgenomen (vitamines, mineralen en niet-terugbetaalde geneesmiddelen zoals anxiolytica en 'comfortslaapmiddelen' die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn). De geanonimiseerde gegevens van de Onafhankelijke Ziekenfondsen bevatten het actieve bestanddeel (geïdentificeerd op basis van de CNK (Code National(e) Kode), het unieke identificatienummer voor elke verpakking van een geneesmiddel in België<sup>3</sup>, de afleveringsdatum van het geneesmiddel en de voorschrijver van het geneesmiddel. Op basis van de CNK's of de ATC-codes kunnen de verpakkingen gegroepeerd worden om het aantal afleveringen en het aantal behandelingsdagen voor elk actief bestanddeel te bepalen. Basis hiervoor is de DDD (Defined Daily Dose of aanbevolen dagelijkse dosis, opgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie voor een persoon van 70 kg en voor de primaire indicatie van het geneesmiddel). De afleveringsdatum van het geneesmiddel bewijst of het afgeleverd werd tijdens de zwangerschap en, als dat zo is, in welk kwartaal.

Geneesmiddelen die afgeleverd werden op de dag van de bevalling, zijn niet opgenomen in onze studie.

De geselecteerde potentieel teratogene en foetotoxische geneesmiddelen werden geïdentificeerd op basis van informatie uit twee informatiebronnen: de Nederlandse Teratologie Informatie Service Lareb van het European Network of Teratology

---

<sup>3</sup> Elke CNK of verpakking is gelinkt aan een ATC-code voor anatomische therapeutische chemische classificatie (Anatomical Therapeutic Chemical), een systeem dat ontwikkeld is door de Wereldgezondheidsorganisatie om geneesmiddelen volgens actief bestanddeel te klasseren.

Information Services (ENTIS), en het Franse Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

Onderzoek naar potentieel schadelijke effecten van geneesmiddelen op een zwangerschap is ingewikkeld en meestal zijn er slechts weinig gegevens beschikbaar. Een geneesmiddel voorschrijven aan een zwangere vrouw moet dus altijd gepaard gaan met een evaluatie van de risico's. Om het risico te kunnen inschatten wordt een classificatiesysteem gebruikt (dat gaat van bijvoorbeeld 'voldoende ervaring: mag gebruikt worden' tot 'teratogeen effect: niet gebruiken').

Wij beperken onze analyses tot de teratogene geneesmiddelen die verboden zijn tijdens de zwangerschap of bepaalde periodes daarvan (en zo mogelijk daarna), en tot de geneesmiddelen met een contra-indicatie tijdens het foetale leven. Teratogene geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap gebruikt mogen worden omdat er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat (carbamazepine, lithium, ...), zijn niet geanalyseerd.

Maar omdat onze databases niet de precieze indicatie geven wanneer er meerdere indicaties mogelijk zijn en omdat teratogene geneesmiddelen verboden zijn bij bepaalde indicaties, hebben we die toch behouden in onze analyses. Voorbeelden hiervan zijn valproïnezuur (Boon *et al.*, 2012), een sterk teratogene molecule (bruikbaar bij de behandeling van epilepsie als er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat, maar verboden voor de behandeling van migraine) of topiramaat (bruikbaar bij de behandeling van epilepsie als er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat, maar verboden voor de behandeling van migraine).

De geanalyseerde geneesmiddelen in deze studie zijn<sup>4</sup>:

- de geneesmiddelen die het CRAT aanduidt als 'teratogene geneesmiddelen die verboden zijn tijdens minstens de eerste twee maanden van de zwangerschap, en zo mogelijk daarna, tenzij bij uitzonderlijke indicatie'
- de geneesmiddelen waarvoor de Lareb een 'teratogeen effect, verboden tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes daarvan)' vermeldt
- de geneesmiddelen waarvoor de Lareb een 'farmacologisch effect, verboden tijdens de zwangerschap (of bepaalde periodes daarvan)' vermeldt

Geneesmiddelen die het CRAT aanduidt als 'teratogene geneesmiddelen die gebruikt mogen worden tijdens een zwangerschap als er geen veiliger therapeutisch alternatief bestaat' en de geneesmiddelen waarvoor de Lareb een 'teratogeen effect, controleren bij gebruik' vermeldt, zijn niet opgenomen in onze analyses.

De lijst met potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die geanalyseerd werden in deze studie, staat in tabel 1.

Tabel 1: Geselecteerde potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die verboden zijn tijdens de zwangerschap (Lareb, CRAT)

---

<sup>4</sup> <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>  
<https://lecrat.fr/>



Geneesmiddel/Molecule <sup>5</sup>	ATC-codes*
NSAI's/Salicylaten	D11AX18, M01AB05, M02AA15, M01AB55, B01AC08, N02BA15, N02BA65, M01AB16, M02AA25, A01AD05, B01AC06, N02BA01, B01AC30, M01AE17, M02AA27, N02AJ14, M01AA01, M02AA01, M01BA01, M01AE01, M02AA13, R02AX02, M01AE51, N02AJ19, N02AJ08, C01EB16, G02CC01, M01AE03, M02AA10, M01AE53, M01AB15, M01AC06, M01AC56, M01AX01, G02CC02, M01AE02, M02AA12, M01AE52, M01AE56, M01AX17, M02AA26, M01AB01, C01EB03, M02AA23, M01AB51, M01AC01, M02AA07, M01AB14, M01AC02, M01AE09, M02AA19, R02AX01, M01AE11
Waaronder voornamelijk:	
diclofenac	M01AB05
ibuprofen	M01AE01
acetylsalicylzuur en derivaten	B01AC06, N02BA01
ketorolac	M01AB15
indometacine	M01AB01
naproxen	M01AE02
piroxicam	M01AC01
aceclofenac	M01AB16
meloxicam	M01AC06
nabumeton	M01AX01
ketoprofen	M01AE03
proglumetacine	M01AB14
tenoxicam	M01AC02
Aminoglycoside	J01GB06, D06AX12, J01RA06, D06AX07, J01GB03, J01GB01, J01XX04, J01GB05, A01AB08, A07AA01, B05CA09, D06AX04, R02AB01, A07AA51, D01AA20, J01GB04, A07AA08
Waaronder voornamelijk:	
tobramycine	J01GB01
antibiotische combinatie dermato	D01AA20
amikacine	J01GB06
gentamicine	J01GB03
Misoprostol	A02BB01 (voorkomen van zweren bij toediening van NSAI's bij risicopatiënten; behandeling van maag- en darmzweren)
Gejodeerde contrastmiddelen	V08AA01, V08AA02, V08AA03, V08AA04, V08AA05, V08AA06, V08AA07, V08AA08, V08AA09, V08AA10, V08AB01, V08AB02, V08AB03, V08AB04, V08AB05, V08AB06, V08AB07, V08AB08, V08AB09, V08AB10, V08AB11, V08AB12, V08AC01, V08AC02, V08AC03, V08AC04, V08AC05, V08AC06, V08AC07, V08AC08, V08AC09, V08AC10, V08AD01, V08AD02, V08AD03, V08AD04

<sup>5</sup> Deze lijst is niet volledig. Niet-vermelde geneesmiddelen zijn niet per definitie niet-teratogeen of niet-foetotoxisch. Sommige geneesmiddelen die Lareb bestempelt als teratogeen of met farmacologisch effect en te verbieden, zijn niet geselecteerd (bijvoorbeeld vanaf een bepaalde dosis). Ook geneesmiddelen die inwerken op de zintuigen (oftalmologische en otomologische geneesmiddelen) zijn niet opgenomen in de studie.

Tetracyclines	A01AB22, J01AA02, J01AA04, A01AB23, J01AA08, J01AA01, D06AA01, J01AA07, D06AA04, QD06AA54, A01AB13, D06AA04, J01RA08, J01AA20, A02BD02, A02BD08, J01AA12
Waaronder voornamelijk:	
doxycycline	J01AA02
lymecycline	J01AA04
minocycline	J01AA08
Antiprotozoaire stoffen, geneesmiddelen tegen malaria: kinine, doxycycline	P01BC01, J01AA02
ACE-remmers (angiotensine-converterend enzym)	C09AA07, C09BA07, C09AA01, C09BA01, C09AA08, C09BA08, C09AA02, C09BA02, C09BB02, C09BB06, C09BA03, C09AA09, C09BA09, C09AA03, C09BB03, C10BX07, C09AA04, C09BB04, C09BA04, C09BX01, C09BX02, C09AA06, C09AA05, C09BB05, C09BB07, C09BA05, C10BX06, C10BX04, C09AA15, C09BA15, C09BA06, C10BX12, C10BX11
Lis-diuretica	C03CA01, C03CB01, C03EB01
Sulfamethoxazol, sulfametrol, sulfadiazine	J01EE01, J01EE03, D06BA01, D06BA51
Hydrochloorthiazide en verbindingen	C07BB04, C07BB02, C07BB07, C03EA01, C07BB12, C09DA01, C09BA03, C09BA05, C09DX03, C09DA04, C09BB02, C09BA02, C09DA07, C09BA06, C09BA08, C09BA15, C09DA02, C09DA03, C09DA06, C09DA08, C09DX01, C03AX01, C03AB03, C03AA03, C09XA52, C09XA54, C09DA09, C07B, C07D, C09EA01
Valproïnezuur	N03AG01
Andere antimicrobiële stoffen: (topisch) fusidinezuur, hydrocortisone en (topische) antibiotica, bethametason en (topische) antibiotica, (systemisch) thiamfenicol	D06AX01, D07CA01, D07CC01, J01BA02
Angiotensine-II-antagonisten	C09CA01, C09DB06, C09CA04, C09DB05, C09DB01, C09DB02, C09CA08, C09CA06, C09DB07, C09CA03, C10BX10, C09CA02, C09CA07, C09DB04, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DX01, C09DX02, C09DX03, C09DB08, C09DX04
Orale antistollingsmiddelen: cumarinederivaten	B01AA07, B01AA04, B01AA03
Stoffen tegen epilepsie en migraine: topiramaat	N03AX11
Fluorouracilum	L01BC02, L01BC52
Andere behandelingen voor reumaziektes: penicillamine, methotrexaat	M01CC01, L01BA01, L04AX03
Isotretinoïne	D10BA01
Systemische behandeling psoriasis: acitretine, methotrexaat	D05BB02, L01BA01
Immunosuppressivum: mycofenolaat	L04AA06
Antiaritmica: amiodarone	C01BD01
Antibiotica: (topische) chloramfenicol	D06AX02, D10AF03, G01AA05
Antihypertensivum: norepinephrine, <a href="#">dihydro-ergotamine</a>	C01CA03, N02CA01, N02CA51
Systemische behandeling eczema: alitretinoïne	D11AH04, L01XX22
Thyrostaticum: kaliumjodide	V03AB21, R05CA02
Middelen tegen lepra: thalidomide	L04AX02
Middelen tegen migraine	N02CA01, N02CA02, N02CA51, N02CA52, N02CA72

Spasmolyticum: atropine	A03BA01, A03CB03
Antipsychoticum: chloorpromazine	N05AA01
Sympathicomimeticum - Efedrine	C01CA26, R01AA03, R01AB05, R03CA02, A08AA56, R01AA04, R01AB01, R01BA03, C01CA06, R01BA53, R01BA02, R01BA52
Anabole steroïde - Nandrolon	A14AB01
Antihormonen - Cyproteron, danazol, tamoxifen	G03HA01, G03XA01, L02BA01
Geneesmiddel voor hypoglycemie: diazoxide	V03AH01
Immunomodulatie: pomalidomide	L04AX06

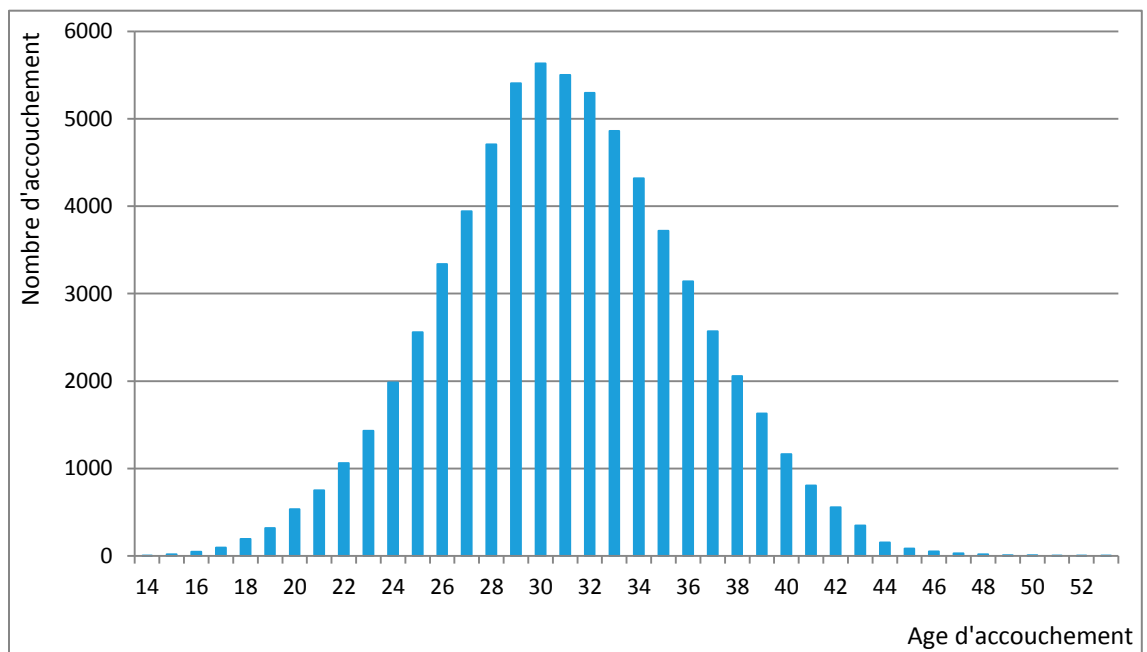
Tabel 1: Geselecteerde potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die verboden zijn tijdens de zwangerschap (Lareb, CRAT)

Voor de NSAï's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) vermelden zowel het CRAT als Lareb dat farmaceutische producten uit deze geneesmiddelencategorie niet gebruikt mogen worden (contra-indicatie) in de tweede helft van de zwangerschap (zelfs niet eenmalig), en dat het aangeraden is om het gebruik van een NSAï zo mogelijk ook te vermijden in de eerste helft. Deze geneesmiddelen zouden immers foetotoxisch kunnen zijn.

In de verdere studie bekijken we het gebruik van deze geneesmiddelen per zwangerschapskwartaal.

### Zwangerschappen die blootgesteld werden aan een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel

Tijdens de studieperiode van 3 jaar (2014-2016) waren er, volgens onze geanonimiseerde gegevens over terugbetalingen in de geneeskundige verzorging, 68.500 bevallingen bij 63.736 vrouwen. Op het moment van de bevalling was iets meer dan 45 % van de vrouwen ouder dan 31 jaar (zie grafiek 1 over de spreiding van de leeftijd bij de bevalling). 70 % had de Belgische nationaliteit en 15 % was ten laste van haar echtgenoot/samenwonende partner.



Grafiek 1: Aantal bevallingen per leeftijd, gegevens MLOZ 2013-2016

Van de actieve vrouwen op de arbeidsmarkt die bevallen zijn, had meer dan de helft het statuut van bediende (56 %), een vrouw op vier had het statuut van arbeider (25 %) en een vrouw op tien was zelfstandige (10 %). 12,4 % van hen genoot de voorkeurregeling voor terugbetalingen (RVV). Op het moment van de bevalling was 38 % gedomicilieerd in Vlaanderen, 35 % in Wallonië en 26 % in Brussel.

De studie toont dat er tijdens 56.871 zwangerschappen geneesmiddelen afgeleverd zijn die terugbetaald worden door de ziekteverzekering, dus in 83 % van de gevallen<sup>6</sup>. Gemiddeld zijn er tijdens deze zwangerschappen 4 verschillende geneesmiddelen (of

<sup>6</sup> Er is geen rekening gehouden met producten die niet terugbetaald worden door de ziekteverzekering (vitamines, mineralen en niet-terugbetaalde geneesmiddelen zoals anxiolytica en 'comfortslaapmiddelen' die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn).

moleculen) gebruikt (de mediaan is 3 verschillende geneesmiddelen). Deze cijfers stemmen perfect overeen met de cijfers die we in de literatuur terugvinden (Lacroix *et al.*, 2000, Lacroix *et al.*, 2009, Hurault-Delarue *et al.*, 2011, Daw *et al.*, 2011, Lecarpentier, 2013, Ventura *et al.*, 2018).

Wanneer we uitgaan van de lijst met potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen die verboden zijn tijdens de zwangerschap en geselecteerd werden volgens de hoger beschreven methodologie (Lareb, CRAT), stellen we vast dat 4.736 zwangere vrouwen tijdens hun zwangerschap tussen 2013 en 2016 blootgesteld werden aan een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel. In vergelijking met de 68.500 zwangere vrouwen in die periode gaat het hier dus om 6,9 %. Met andere woorden: één zwangerschap op 14 werd blootgesteld aan een product dat gevaarlijk kan zijn voor de baby. Diverse wetenschappelijke studies hebben het gebruik van potentieel teratogene geneesmiddelen tijdens de zwangerschap geanalyseerd.

Studies uit de Verenigde Staten, Canada en Ierland tonen aan dat 4,2 tot 7,8 % van de zwangere vrouwen potentieel teratogene geneesmiddelen heeft gekregen (Andrade *et al.*, 2004, Andrade *et al.*, 2006, Wen *et al.*, 2008, Kulaga *et al.*, 2009, Cleary *et al.*, 2010, Daw *et al.*, 2011). Uit een studie uit Nederland (Zomerdijk *et al.*, 2014) bij meer dan 200.000 zwangere vrouwen tussen 1999 en 2007 bleek dat 5,1 % van hen een potentieel teratogeen geneesmiddel gebruikt had tijdens hun zwangerschap. Een andere studie, bij meer dan 40.000 zwangere vrouwen in Finland in 1999 (Malm *et al.*, 2004), toonde aan dat 20,4 % van hen minstens één potentieel schadelijk geneesmiddel voor de baby gekocht had tijdens hun zwangerschap, en dat 3,4 % minstens één geneesmiddel gekocht had waarvan de schadelijke effecten bekend zijn.

Tabel 2 bevat het aantal zwangerschappen tijdens dewelke een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel (volgens Lareb en CRAT) gebruikt werd in België.

Geneesmiddel/Molecule <sup>7</sup>	Aantal blootgestelde zwangerschappen
NSAI's/Salicylaten (3e kwartaal)	3.199
Waaronder voornamelijk:	
diclofenac	1.715
ibuprofen	989
acetylsalicylzuur en derivaten	250
ketorolac	275
indometacine	141
naproxen	35
piroxicam	21
aceclofenac	10
meloxicam	7
nabumeton	4
ketoprofen	1

<sup>7</sup> Deze lijst is niet volledig. Niet-vermelde geneesmiddelen zijn niet per definitie niet-teratogeen of niet-foetotoxisch. Sommige geneesmiddelen die Lareb bestempelt als teratogeen of met farmacologisch effect en te verbieden, zijn niet geselecteerd (bijvoorbeeld vanaf een bepaalde dosis). Ook geneesmiddelen die inwerken op de zintuigen (oftalmologische en otomologische geneesmiddelen) zijn niet opgenomen in de studie.

proglumetacine	2
tenoxicam	0
Aminoglycoside	306
Waaronder voornamelijk:	
tobramycine	2
antibiotische combinatie dermato	263
amikacine	26
gentamicine	15
Misoprostol <sup>8</sup>	366
Gejodeerde contrastmiddelen	344
Tetracyclines	262
Waaronder voornamelijk:	
doxycycline	124
lymecycline	78
minocycline	62
Antiprotozoaire stoffen, geneesmiddelen tegen malaria: kinine, doxycycline	124
ACE-remmers (angiotensine-converterend enzym)	100
Lis-diuretica	86
Sulfamethoxazol, sulfametrol, sulfadiazine	82
Hydrochloorthiazide en verbindingen	65
Valproïnezuur	56
Andere antimicrobiële stoffen: (topisch) fusidinezuur, hydrocortisone en (topische) antibiotica, bethametason en (topische) antibiotica, (systemisch) thiamfenicol	51
Angiotensine-II-antagonisten	27
Orale antistollingsmiddelen: cumarinederivaten	23
Stoffen tegen epilepsie en migraine: topiramaat	19
Fluorouracilum	11
Andere behandelingen voor reumaziektes: penicillamine, methotrexaat	10
Isotretinoïne	10
Systemische behandeling psoriasis: acitretine, methotrexaat	3
Immunosuppressivum: mycofenolaat	2
Antiarritmica: amiodaron	2
Antibiotica: (topische) chloramfenicol	0
Antihypertensivum: norepinephrine, dihydro-ergotamine	0
Systemische behandeling eczema: alitretinoïne	0
Thyrostaticum: kaliumjodide	0
Middelen tegen lepra: thalidomide	0
Middelen tegen migraine	0
Spasmolyticum: atropine	0
Antipsychoticum: chloorpromazine	0
Sympathicomimeticum - Efedrine	0
Anabole steroïde - Nandrolon	0
Antihormonen - Cyproteron, danazol, tamoxifen	0
Geneesmiddel voor hypoglycemie: diazoxide	0
Immunomodulatie: pomalidomide	0
<b>Minstens 1 van de bovengenoemde geneesmiddelen</b>	<b>4.736</b>

Tabel 2: Aantal zwangerschappen die blootgesteld werden aan een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel (Lareb, CRAT), gegevens MLOZ 2013-2016

<sup>8</sup> Cytotec®, voorkomen van zweren bij toediening van NSA's bij risicopatiënten, behandeling van maag- en darmzweren

Van alle teratogene/foetotoxische geneesmiddelen zien we dat de NSAï's/salicylaten het vaakst gebruikt werden tijdens de zwangerschappen tussen 2013 en 2016. Bijna 5 % van de zwangere vrouwen (of 1 zwangere vrouw op 20) kreeg deze geneesmiddelen tijdens het derde kwartaal van haar zwangerschap (contra-indicatie in die periode). De meest gebruikte NSAï's tijdens de zwangerschap zijn Diclofenac® (2,5 % of 1 zwangerschap op 40 werd blootgesteld aan dit product) en Ibuprofen® (1,4 % of 1 zwangerschap op 70 werd blootgesteld aan dit product).

Misoprostol staat op de 2e plaats. In onze gegevens betreft het gebruik van dit product enkel de specialiteit die via orale weg toegediend wordt (Cytotec®). Dit geneesmiddel behandelt maag- en darmzweren en verhindert de vorming van zweren wanneer risicopatiënten NSAï's toegediend krijgen. Tussen 2013 en 2016 werden 366 zwangerschappen (of 0,5 %) blootgesteld aan dit geneesmiddel. In meer dan 90 % van de gevallen werd het geneesmiddel afgeleverd in het ziekenhuis (een of meer dagen vóór de bevalling). Uit de literatuur weten we dat dit product sinds enkele jaren vaak off-label (d.w.z. niet voor de indicatie waarvoor het geregistreerd is) gebruikt wordt in de gynaecologie om de arbeid op gang te brengen bij een zwangere vrouw. Nochtans zijn er meerdere waarschuwingen geformuleerd (met name in de Verenigde Staten en Frankrijk) tegen off-label gebruik van Cytotec®, wegens meldingen van ernstige gevallen van baarmoederruptuur en overlijden van moeder of foetus (met name wegens te sterke weeën en slechte zuurstoftoevoer voor het kind). Om die reden laat het Franse geneesmiddelenagentschap weten dat het product van de Franse markt gehaald is sinds maart 2018.

Op de derde plaats zien we geïodeerde contrastmiddelen die intraveneus toegediend worden. 344 zwangere vrouwen hebben deze producten gekregen tijdens hun zwangerschap (dus 0,5 % van de zwangerschappen). Volgens Lareb kunnen contrastagenten met jodium die intraveneus toegediend worden, door de placenta gaan. Zelfs opname door de huid is beschreven bij uitgebreid gebruik van geïodeerde alcohol. Deze producten mogen enkel toegediend worden na een omstandige risicoanalyse. Jodiumgebruik kan de schildklier van de foetus negatief beïnvloeden.

Op de volgende plaats staan de antibiotica om bacteriële infecties te bestrijden (0,45 % van de zwangerschappen is blootgesteld aan een aminoglycoside en 0,38 % aan een tetracycline).

De andere geneesmiddelen uit tabel 2 zijn gebruikt door minder dan 0,2 % van de zwangere vrouwen. We stellen evenwel vast dat geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijzonder teratogeen of foetotoxisch zijn, bijvoorbeeld valproïnezuur, isotretinoïne, antihypertensiva (van het type ACE-remmer (angiotensine-converterend enzym), lis-diuretica, hydrochloorthiazide en verbindingen, angiotensine-II-antagonisten) tussen 2013 en 2016 door tientallen zwangere vrouwen gebruikt werd.

In die periode werden 56 zwangerschappen blootgesteld aan valproïnezuur, 10 aan isotretinoïne, 100 aan een ACE-remmer, 86 aan lis-diuretica, 65 aan hydrochloorthiazide en verbindingen, en 27 aan angio-II-antagonisten.

Tabel 3 toont aan dat het risico op het gebruik van een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel aanzienlijk stijgt zodra de moeder 35 is, terwijl het voor de lagere leeftijdsgroepen zeer stabiel blijft (6,5 - 6,7 %). Boven de 40 jaar heeft 1 zwangere

vrouw op 10 minstens 1 teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikt tijdens haar zwangerschap.

Deze vaststelling bevestigt de studie Ventura *et al.* (2018), die aantoont dat de geleidelijke stijging van de gemiddelde leeftijd van vrouwen bij de bevalling het risico op chronische ziektes (zoals obesitas, diabetes en hypertensie) of comorbiditeit doet toenemen, en bijgevolg ook het risico op blootstelling aan geneesmiddelen tijdens de zwangerschap.

	Totaal aantal zwangerschappen	Zwangerschappen die blootgesteld werden aan een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel	
		Aantal	%
14-21 jaar	1.959	127	6,5 %
21-25 jaar	7.030	473	6,7 %
25-30 jaar	23.030	1.549	6,7 %
30-35 jaar	23.699	1.565	6,6 %
35-40 jaar	10.599	793	7,5 %
> 40 jaar	2.057	225	10,9 %

Tabel 3: Aantal en percentage van zwangerschappen die blootgesteld werden aan een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel per leeftijdsgroep (Lareb, CRAT), gegevens MLOZ 2013-2016

Los van de leeftijd stellen we ook vast dat het aandeel zwangere vrouwen die een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikten, veel hoger ligt bij rechthebbenden op de verhoogde tegemoetkoming (8,8 % tegenover 6,6 % van zwangere vrouwen die niet het RVV-statuuut genieten - zie tabel 4). Met andere woorden: onze gegevens lijken erop te wijzen dat zwangere vrouwen die een precair sociaal statuut of een laag inkomen hebben (of hun partner, als ze ten laste zijn), meer risico lopen potentieel gevaarlijke geneesmiddelen te gebruiken. Deze vaststelling bevestigt de resultaten van het wetenschappelijke werk dat we konden lezen. De studie van Demailly *et al.* (2017) bij 28.491 zwangerschappen in Frankrijk besluit dat zwangere vrouwen met een laag inkomen meer geneesmiddelen gebruiken tijdens hun zwangerschap. Ook andere studies, zoals die van Brown *et al.* (2016) en Wu and Davis-Ajami (2014), tonen een verband aan tussen armoede en geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap. Youash *et al.* (2012), die zich bogen over de informatiekanaalen over pre- en postnatale gezondheid, besluiten dat het inkomen positief gelinkt is aan het informatieniveau. Hun studie toont aan dat de niveaus van sociale ondersteuning en inkomen van zwangere vrouwen hun informatieniveau over pre- en postnatale gezondheidsvraagstukken aanzienlijk beïnvloeden. De auteurs besluiten dat vrouwen met een lager inkomen en weinig sociale ondersteuning, door zorgverleners geïdentificeerd kunnen worden als personen die meer informatie over gezondheid nodig hebben.



		Zwangerschappen die blootgesteld werden aan een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel
RVV-statuuat	Ja	8,8 %
	Nee	6,6 %
Nationaliteit	België	6,7 %
	Buitenlands	7,4 %
Domicilie (gewest)	Brussel-Hoofdstad	7,5 %
	Vlaanderen	6,7 %
	Wallonië	6,8 %

Tabel 4: Percentage van zwangerschappen die blootgesteld werden aan een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel volgens enkele kenmerken van de zwangere vrouwen (volgens Lareb, CRAT), gegevens MLOZ 2013-2016

Het aandeel zwangere vrouwen die een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikt hebben, ligt wat hoger bij buitenlandse vrouwen (7,4 % tegenover 6,7 % van de Belgische vrouwen). Dit verschil is statistisch niet significant.

De vergelijking volgens domicilie van zwangere vrouwen die een teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikt hebben, levert geen verschil op tussen Vlaanderen en Wallonië (respectievelijk 6,7 % en 6,8 %). In Brussel-Hoofdstad daarentegen gebruikte 7,5 % van de zwangere vrouwen met woonplaats in Brussel een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel. Deze verschillen tussen de gewesten zijn echter statistisch gezien niet significant.

Het hoge aandeel vrouwen van buitenlandse nationaliteit in Brussel (2 tot 3 keer hoger dan in de andere gewesten) en van vrouwen met het RVV-statuuat in Brussel (23 % tegenover 9 tot 15 % in de twee andere gewesten) bij de zwangere vrouwen die een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikt hebben, verklaart mee het hoge aandeel van zwangere vrouwen in Brussel die een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel gebruikt hebben (tabel 5).

	% buitenlands	% RVV
<b>Brussel-Hoofdstad</b>	42 %	23 %
<b>Vlaanderen</b>	19 %	9 %
<b>Wallonië</b>	14 %	15 %

Tabel 5: Percentage van vrouwen van buitenlandse nationaliteit en vrouwen met het RVV-statuuat, bij de zwangere vrouwen die een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel (volgens Lareb, CRAT) gebruikt hebben tijdens de zwangerschap, volgens woonplaats, gegevens MLOZ 2013-2016

In het vervolg van onze studie concentreren onze analyses zich op twee bijzonder teratogene geneesmiddelen, namelijk valproïnezuur/valproaat en isotretinoïne. Het moet evenwel gezegd dat een zwangere vrouw haar behandeling met valproïnezuur in geen enkel geval mag stoppen zonder advies van haar arts, terwijl een behandeling met isotretinoïne onmiddellijk onderbroken moet worden en de zwangere patiënte doorgestuurd moet worden naar een specialist in teratologie voor evaluatie en advies.

## Analyse van twee zeer teratogene geneesmiddelen/moleculen: valproïnezuur en isotretinoïne

We hebben gekozen voor valproïnezuur (gebruikt bij de behandeling van epilepsie, migraine of bipolaire stoornissen) en isotretinoïne (aangewezen bij de behandeling van acne) omdat deze moleculen duidelijk gekend zijn wegens hun bijzonder schadelijk effect op de foetus en omdat ze voorgeschreven en afgeleverd werden aan zwangere vrouwen tussen 2013 en 2016.

Valproïnezuur (bijvoorbeeld Convulex®, Depakine® of Valproaat®) geeft een hoog risico op aangeboren misvormingen en problemen in de vroege ontwikkeling van het kind wanneer het gebruikt wordt tijdens de zwangerschap. Het risico op aangeboren misvormingen door deze molecuul bedraagt 11 %. De normale verhouding van aangeboren misvormingen bij de algemene bevolking is 2 tot 3 %, en geen enkel geneesmiddel leidt tot 100 % misvormingen (Meador *et al.*, 2008). Het risico op ontwikkelingsproblemen bedraagt echter 30 tot 40 % wanneer kinderen *in utero* blootgesteld werden aan valproïnezuur (Bromley *et al.*, 2010, Cummings *et al.*, 2011, Meador *et al.*, 2009, Thomas *et al.*, 2008, Boon *et al.*, 2012).

Ook de inname van een geneesmiddel met isotretinoïne (bijvoorbeeld Roaccutane®) tijdens de zwangerschap geeft een hoog risico op foetale misvormingen door het teratogene effect van deze molecuul. Het risico op misvormingen bedraagt 20 tot 35 % (Malvasi *et al.*, 2009, Sladden and Harman, 2007, Ozyurt and Kaptanoglu, 2015).

Uit het onderzoek van onze ziekenfondsgegevens over het gebruik van deze twee moleculen tijdens de zwangerschap blijkt dat tussen 2013 en 2016 56 zwangerschappen blootgesteld werden aan valproïnezuur (0,08 % van alle zwangerschappen) en 10 aan isotretinoïne (0,01 % van alle zwangerschappen).

Diepgaande analyse van deze twee moleculen toont aan dat de meeste vrouwen die deze producten gebruikten vóór hun zwangerschap, de behandeling hebben stopgezet of de producten hebben vervangen door een ander geneesmiddel zodra ze in verwachting waren. Dit is eerder geruststellend, aangezien deze producten zo teratogeen zijn (tabellen 6 en 7). Van de 68.500 zwangerschappen uit onze studie kregen 98 vrouwen minstens 1 geneesmiddel met valproïnezuur in de 6 maanden vóór de zwangerschap (tabel 6). Van die 98 vrouwen zijn er 65 gestopt met valproïnezuur toen ze zwanger werden (dus 2 vrouwen op 3 of 66 %). De 33 andere vrouwen hebben hun behandeling voortgezet (dus 1 vrouw op 3 of 33 %). Uit onze gegevens blijkt ook dat 23 vrouwen dit teratogene product gebruikt hebben tijdens hun zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. Van die 23 vrouwen gebruikten er 4 een ander anti-epilepticum vóór hun zwangerschap, en zijn die tijdens de zwangerschap overgestapt op valproïnezuur. Deze vaststelling is shockerend, aangezien bij gebruik van valproïnezuur aangeraden wordt over te schakelen op een ander anti-epilepticum (en niet andersom) als de vrouw zwanger wil worden, tenzij de bestaande alternatieven niet werken of de vrouw een intolerantie vertoont. Hierover onderstrepen Boon *et al.* (2012) dat de stopzetting van een anti-epileptische behandeling voor of tijdens de zwangerschap over het algemeen geen optie is. Het is eerder aangeraden om de anti-epileptische behandeling te herzien vóór de bevruchting en, indien mogelijk, slechts 1 anti-epilepticum (het efficiëntste) te

gebruiken in een zo laag mogelijke dosis. Meerder studies tonen immers aan dat het gebruik van valproaat (met name in hoge doses) en anti-epileptische polytherapie (met name wanneer valproaat inbegrepen is) vermeden moeten worden aan het begin van de zwangerschap om het risico op aangeboren misvormingen en cognitieve stoornissen in de vroege ontwikkeling te verkleinen. Het is dus aangeraden om indien mogelijk valproaat en anti-epileptische polytherapie te vermijden tijdens de zwangerschap, en om de informatie- en sensibiliseringscampagnes bij gezondheidsprofessionals en vrouwen in de vruchtbare leeftijd of zwangere vrouwen voort te zetten.

We merken ook op dat een groot deel van de 23 vrouwen die valproïnezuur gebruikten tijdens hun zwangerschap maar niet in de 6 maanden ervoor, in het verleden ook al anti-epileptica genomen hadden (meer dan 6 maanden vóór hun zwangerschap).

Wat betreft isotretinoïne, tonen onze ziekenfondsgegevens aan dat 93 % van de zwangere vrouwen die het product gebruikten, hiermee stopten toen ze zwanger werden (51 van de 55 zwangere vrouwen zijn gestopt met het product, 4 vrouwen hebben de behandeling voortgezet tijdens de zwangerschap - zie tabellen 6 en 7). Verbazingwekkend is dat 6 vrouwen dit teratogene product gebruikt hebben tijdens hun zwangerschap, terwijl ze het niet gebruikten in de 6 maanden vóór hun zwangerschap. We kunnen ons dus afvragen of ze wel goed geïnformeerd waren over de schadelijkheid van dit product, wetende dat zwangerschap een contra-indicatie is en het gebruik van het product niet levensnoodzakelijk is.

	In de 6 maanden vóór de zwangerschap	Tijdens de zwangerschap (9 maanden)	Van 6 maanden vóór de zwangerschap tot de bevalling (15 maanden)
Valproïnezuur	98	56	121
Isotretinoïne	55	10	61

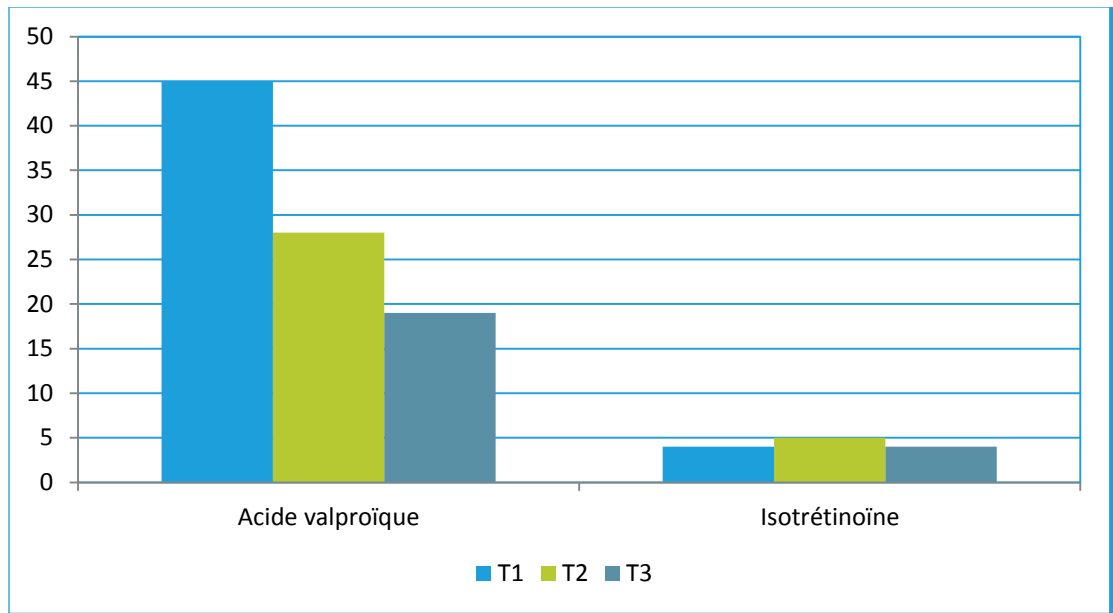
Tabel 6: Gebruik van valproïnezuur en isotretinoïne voor en tijdens de zwangerschap, gegevens MLOZ 2013-2016

	Stopzetting van de behandeling met het begin van de zwangerschap (of overschakeling op andere behandeling)	Voortzetting van de behandeling tijdens de zwangerschap	Behandeling tijdens de zwangerschap zonder behandeling in de 6 maanden ervoor
Valproïnezuur	65	33	23 <sup>9</sup>
Isotretinoïne	51	4	6

Tabel 7: Stopzetting en voortzetting van het gebruik van valproïnezuur en isotretinoïne met het begin van de zwangerschap, gegevens MLOZ 2013-2016\*

Als een zwangere vrouw valproïnezuur neemt, blijkt die behandeling over het algemeen al vroeg in de zwangerschap stopgezet te worden, namelijk in het eerste kwartaal. Dit is niet zo bij isotretinoïne (wat erg verontrustend is gezien de hoge teratogeniteit van dat product). Tussen 2013 en 2016 is het aantal zwangerschappen dat blootgesteld is aan minstens één geneesmiddel met valproaat gedaald van 45 in het eerste trimester naar 28 in het tweede trimester en 19 in het derde trimester. Terwijl de aantallen niet geëvolueerd zijn voor isotretinoïne.

<sup>9</sup> waarvan 4 met gebruik van een ander anti-epilepticum



Grafiek 2: Gebruik van valproïnezuur en isotretinoïne tijdens de zwangerschap (per kwartaal), gegevens MLOZ 2013-2016

# 04

## CONCLUSIE

De bedoeling van deze studie is niet om een volledige lijst op te stellen van geneesmiddelen die al dan niet risicoloos ingenomen kunnen worden tijdens de zwangerschap. Dat zou trouwens niet mogelijk zijn, aangezien de onschadelijkheid van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap nooit voor 100 % gegarandeerd kan worden. Een schadelijk effect op de pasgeborene is maar voor een klein aantal geneesmiddelen bewezen, voor de meeste andere geneesmiddelen is het onduidelijk.

Bijgevolg mag elk geneesmiddel (en zeker de potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen) pas tijdens de zwangerschap gebruikt worden nadat baten en potentiële risico's van het product zorgvuldig afgewogen zijn.

Wanneer een vrouw een zwangerschap plant terwijl ze onder farmacologische behandeling is, is het uitermate belangrijk dat ze hierover praat met haar arts om te bekijken of haar behandeling aangepast moet worden, wetende dat een behandeling voor bepaalde aandoeningen meestal (en zeker wanneer de bestaande alternatieve geneesmiddelen niet werken of de vrouw ze niet verdraagt) niet stopgezet kan worden.

Om de potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen te identificeren hebben we ons gebaseerd op de informatie uit twee informatiebronnen: de Nederlandse Teratologie Informatie Service Lareb van het European Network of Teratology Information Services (ENTIS), en het Franse Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Beide gebruiken een reeks gegevens en studies om gezondheidsprofessionals en hun patiënten te adviseren over bewezen en potentiële gevaren van blootstelling aan geneesmiddelen tijdens de zwangerschap (en de borstvoeding). Ze stellen deze informatie beschikbaar op hun website, die ook voor het grote publiek toegankelijk is.

De methodologie die we gebruikt hebben, heeft enkele beperkingen. Die baseert zich namelijk enkel op administratieve en niet op medische gegevens. We kennen daardoor niet de exacte reden waarom de zwangere vrouw een geneesmiddel heeft genomen. Die keuze kan helemaal gerechtvaardigd zijn op medisch vlak of in het kader van pijnbestrijding, maar in afwezigheid van meer gedetailleerde gegevens kunnen we geen conclusies trekken. Onze rol, op basis van vaststellingen, is om de consumptie aan te tonen, om zo zwangere vrouwen en zorgverleners aan te moedigen om alert te zijn tijdens de zwangerschap.

Dankzij deze studie konden we vaststellen dat een groot aandeel van de zwangere vrouwen (6,9 %) in België een potentieel teratogeen of foetotoxisch geneesmiddel toegediend kreeg tijdens de zwangerschap tussen 2013 en 2016.

Van deze lijst worden de niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAI's) het meest voorgeschreven. Daarvoor bestaat een contra-indicatie in het derde kwartaal van de zwangerschap, en toch heeft 5 % van de zwangere vrouwen een voorschrift voor

een NSAï gekregen (afgezien van de aankopen zonder voorschrift). We kunnen ons dus afvragen of de bevolking wel voldoende geïnformeerd is.

De analyse van het gebruik van valproïnezuur en isotretinoïne, twee bijzonder schadelijke moleculen voor de foetus, toont aan dat respectievelijk 0,08 % en 0,01 % van de zwangerschappen blootgesteld werden aan deze moleculen.

De meeste vrouwen (66 %) zetten hun behandeling met valproïnezuur stop of zoeken (na medisch advies) een ander geneesmiddel wanneer ze zwanger willen worden. Bij isotretinoïne gaat het om 93 %. Voor dit geneesmiddel bestaat immers een formele contra-indicatie tijdens de zwangerschap en het gebruik ervan is niet levensnoodzakelijk (behandeling van acne).

Als een zwangere vrouw valproïnezuur neemt, blijkt die behandeling over het algemeen al vroeg in de zwangerschap stopgezet te worden, namelijk in het eerste kwartaal. Dit is niet zo bij isotretinoïne.

Gezien de aard van onze administratieve ziekenfondsgegevens hebben we onze analyses beperkt tot het gebruik van geneesmiddelen bij de zwangere vrouw, zonder een verband te leggen met de geboorte of de pasgeborene. Het zou interessant zijn dat eventuele verband te onderzoeken en onze gegevens aan te vullen met medische informatie.

Een ‘nulrisico’ bestaat niet voor misvormingen en foetale toxiciteit, maar het gebruik van geneesmiddelen (en meer bepaald potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen) verhoogt die risico’s.

Zo kunnen we in de SPK (samenvatting van de productkenmerken) van producten op basis van natriumvalproaat<sup>10</sup> lezen dat *“de gegevens van een meta-analyse (die cohorteregisters en -studies omvat) aantonen dat de incidentie van aangeboren misvormingen bij kinderen van epileptische moeders die tijdens hun zwangerschap een monotherapie met valproaat volgden, 10,73 % is (Bi op 95 %: 8,16-13,29). Dit risico op ernstige misvormingen is groter dan bij de algemene bevolking, waar het 2 tot 3 % bedraagt. Het risico hangt af van de ingenomen dosis, maar er kon geen enkele dosis bepaald worden waarbij het risico volledig onbestaande is.”*

Daarnaast kunnen er veel moeilijker te identificeren en te kwantificeren ontwikkelingsstoornissen optreden, vooral bij producten die het zenuwstelsel rechtstreeks of onrechtstreeks kunnen beïnvloeden. Zo hebben de gegevens van recente Europese beoordelingen over valproaat aangetoond dat deze molecule psychomotorische ontwikkelingsstoornissen kan veroorzaken bij kinderen die er in utero aan blootgesteld werden. De SPK van producten op basis van natriumvalproaat vermeldt dat *“volgens studies bij kinderen in de kleuterleeftijd die in utero blootgesteld werden aan valproaat, 30 tot 40 % van hen ontwikkelingsachterstand vertoont in de vroegste kinderjaren, zoals pas laat leren praten en lopen, verminderd intellectueel vermogen, verminderd verbaal vermogen (spraak en begrip) en geheugenstoornissen. Het risico lijkt gerelateerd te zijn aan de dosis, maar de beschikbare gegevens laten niet toe een dosis te bepalen die het risico uitsluit. De risicoperiode tijdens de zwangerschap kan niet met zekerheid vastgelegd worden, maar het is niet uit te sluiten dat het risico geldt voor de volledige duur van de zwangerschap.”*

Bovendien *“tonen de beschikbare gegevens aan dat kinderen die in utero blootgesteld werden aan valproaat, een verhoogd risico lopen op pervasieve ontwikkelingsstoornissen (syndromen uit het autismespectrum) (ongeveer 3 keer vaker) en infantiel autisme (ongeveer 5 keer vaker) in vergelijking met de controlegroepen. Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in utero blootgesteld werden aan valproaat, meer risico lopen om aandachtsstoornissen/hyperactiviteit (ADHD) te ontwikkelen”.*

---

<sup>10</sup> SPK van producten op basis van natriumvalproaat, bijgewerkt na de Europese beoordeling van het EMA (European Medicines Agency of Europees Geneesmiddelenbureau) van 2018.

Het is dus belangrijk dat de voorschrijver de verwachte voordelen van een behandeling zorgvuldig afweegt tegen de gekende of potentiële risico's voor moeder en kind, en dat alle gezondheidsprofessionals bewust gemaakt worden van deze risico's en hun patiënten correct informeren met behulp van het beschikbare aangepaste materiaal.

Het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) laat weten dat *“het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) van het EMA (European Medicines Agency of Europees Geneesmiddelenbureau) tijdens zijn vergadering van februari 2018 nieuwe maatregelen heeft aanbevolen om blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap te vermijden. Bij zwangerschap mag valproaat niet gebruikt worden. Voor sommige vrouwen met epilepsie is het echter onmogelijk om te stoppen met valproaat. Deze patiënten moeten de behandeling dus voortzetten tijdens de zwangerschap (met speciale aangepaste verzorging). Valproaat mag niet meer gebruikt worden bij patiënten zodra ze zwanger zouden kunnen worden, tenzij de voorwaarden voor het nieuwe preventieprogramma voor zwangerschap vervuld zijn. Het PRAC beveelt ook aan om de buitenste verpakking van alle geneesmiddelen met valproaat een visuele waarschuwing aan te brengen over de risico's tijdens de zwangerschap. Naast een kadertekst kan deze waarschuwing bestaan uit een symbool/pictogram, waarvan de details op nationaal niveau ingevuld worden. Aan de buitenste verpakking moet ook een geheugensteuntje bevestigd worden, zodat apothekers dit bij elke aflevering van het geneesmiddel kunnen bespreken met de patiënten. De bedrijven die valproaat commercialiseren, moeten actueel educatief materiaal in de vorm van een gids leveren aan de gezondheidsprofessionals en aan de patiënten. De voornaamste punten van het nieuwe preventieprogramma voor zwangerschap zijn:*

- *evalueren of de patiënten zwanger kunnen worden, de patiënte betrekken bij de evaluatie van haar eigen situatie en haar ondersteunen wanneer ze een geïnformeerde beslissing neemt*
- *zwangerschapstest uitvoeren vóór en zo nodig tijdens de behandeling*
- *de patiënten adviseren over de risico's van een behandeling met valproaat*
- *uitleggen waarom efficiënte anticonceptie tijdens de volledige behandeling noodzakelijk is*
- *de behandeling regelmatig laten herzien door een specialist, minstens eenmaal per jaar*
- *een nieuw formulier voor bewustwording van de risico's ter beschikking stellen, dat patiënten en voorschrijvers kunnen gebruiken bij elke nieuwe evaluatie, om te bevestigen dat de juiste adviezen verstrekt en begrepen zijn”*

Een ander aangehaald voorbeeld van het beheer van de teratogene risico's betreft retinoïden. Het FAGG meldt ook dat het PRAC eveneens *“de herevaluatie van geneesmiddelen met retinoïden heeft afgesloten in februari 2018 en heeft aanbevolen om de preventiemaatregelen bij zwangerschap bij te werken en er een waarschuwing aan toe te voegen over het eventuele risico op neuropsychiatrische stoornissen (zoals depressie, angst en stemmingswisselingen). Het PRAC bevestigt dat alle orale retinoïden (inname via de mond) schadelijke effecten kunnen hebben op het ongeboren kind en dus niet gebruikt mogen worden tijdens de zwangerschap. Bovendien mogen de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne niet ingenomen worden door vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, tenzij de*



*voorwaarden voor een preventieprogramma voor zwangerschap (PPP: pregnancy prevention program) vervuld zijn. Hoewel sommige lidstaten van de Europese Unie al PPP's ingevoerd hebben voor deze retinoïden, heeft het PRAC het PPP bijgewerkt en geharmoniseerd zodat het het gesprek tussen arts en patiënte over de risico's van deze geneesmiddelen optimaal kan ondersteunen, en zodat het in de praktijk ook gevolgd wordt. Meer bepaald bevat het nieuwe PPP de evaluatie van de mogelijkheid dat de patiënte zwanger wordt, de vereisten wat betreft zwangerschapstest, de noodzaak van efficiënte anticonceptie voor, tijdens en na de zwangerschap, en de verzekering dat patiënte en voorschrijver via een 'bewustwordingsformulier' bevestigen dat het juiste advies gegeven werd. Er wordt ook educatief materiaal voor de artsen en een geheugensteuntje voor de patiënten geleverd."*

Tot slot is het zowel voor valproaat als voor retinoïden primordiaal zich ervan te vergewissen dat deze nieuwe maatregelen efficiënt zijn. Zo meldt het FAGG dat *"de bedrijven die acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne commercialiseren, ook onderzoek zullen doen en een bevraging houden om de efficiëntie van de aangepaste maatregelen te evalueren, met name om te controleren hoe het preventieprogramma voor zwangerschap in de praktijk werkt."* Bedrijven die geneesmiddelen op basis van valproaat commercialiseren, moeten *"bijkomende studies uitvoeren om de aard en reikwijdte van de risico's van valproaat nog meer te identificeren, en om toe te zien op het gebruik van valproaat tijdens de verdere behandeling en op de langetermijneffecten ervan bij getroffen zwangerschappen."*

Rekening houdend met wat we in de wetenschappelijke literatuur lezen en met de resultaten van onze studie, adviseren en herhalen de Onafhankelijke Ziekenfondsen de volgende acties.

- ***Dialogo met arts en apotheker, zowel voor als tijdens de zwangerschap***
  - Vrouwen bewust maken van de potentiële risico's van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, en hen ertoe aansporen elke zwangerschap of zwangerschapswens kenbaar te maken aan de gezondheidsprofessional wanneer die een geneesmiddel voorstelt
  - In het algemeen geneesmiddelen (en zeker de potentieel teratogene of foetotoxische geneesmiddelen) slechts gebruiken tijdens de zwangerschap nadat baten en potentiële risico's van het product zorgvuldig afgewogen zijn
  - Het is aan de arts om de noodzaak van een geneesmiddelenbehandeling te evalueren en de gunstigste behandeling voor moeder en ongeboren kind te kiezen door de risico's van de aandoening af te wegen tegen die van het geneesmiddel.
- ***Chronische ziekte***
  - In geval van een zwangerschapswens bij een vrouw die levenslang geneesmiddelen moet nemen (bijvoorbeeld bij een chronische aandoening zoals hoge bloeddruk of epilepsie), is er idealiter een raadpleging vóór conceptie, zodat de zwangerschap in de beste omstandigheden kan beginnen. Het risico is immers het grootst aan het prille begin van de zwangerschap, wanneer de organen gevormd worden en de vrouw misschien niet eens weet dat ze zwanger is.

- Bij een zwangerschap tijdens een lopende behandeling is het absoluut noodzakelijk het advies van de arts in te winnen om de behandeling te herzien.
- ***Geen stopzetting van de behandeling***
  - Soms houdt de blootstelling een risico op misvorming van de foetus of foetale toxiciteit in, maar is het geneesmiddel noodzakelijk voor de gezondheid van de moeder en het ongeboren kind. Dit is een complex domein dat voortdurende een redelijke bewaking vereist.
  - De angst voor geneesmiddelen mag geenszins leiden tot onaangepaste behandelingen tijdens de zwangerschap, gaande van de plotselinge onderbreking van een noodzakelijke behandeling tot de vervanging door minder efficiënte of slecht verdragen medicatie.
  - De patiënte mag nooit een voorgeschreven behandeling wijzigen of stoppen zonder haar arts te raadplegen. In sommige situaties kan de stopzetting van medicatie nefaste gevolgen hebben voor de moeder of het ongeboren kind in gevaar brengen, en moet de behandeling voortgezet worden om de gezondheid van moeder en kind te beschermen.
  - Wanneer een vrouw ontdekt dat ze zwanger is, moet ze hierover meteen praten met haar arts. Het is belangrijk een chronische behandeling niet plots af te breken, behalve bij niet-levensnoodzakelijke geneesmiddelen waarvan de schadelijkheid alom bekend is, bijvoorbeeld isotretinoïne. In het geval van valproïnezuur of andere levensnoodzakelijke geneesmiddelen moet de patiënte met haar arts praten om de huidige situatie (opgelopen risico en eventuele opsporing) en de toekomst (bestaan er therapeutische alternatieven?) te bespreken.
- ***Opgelet met zelfmedicatie***
  - Een zwangere vrouw kan allerlei kwaaltjes/soorten pijn ondervinden (reflux, rugpijn, ...). Voor deze vaak voorkomende aandoeningen moet eerst een veilige behandeling zonder medicatie overwogen worden. In geen geval mag de patiënte een geneesmiddel innemen zonder eerst advies ingewonnen te hebben bij haar arts of apotheker.
  - De banalisering van niet-steroïde ontstekingsremmers (zoals diclofenac, ibuprofen, aspirine, ...) moet vermeden worden, door zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens te informeren en door professionals die met hen in contact staan, te sensibiliseren. Als er toch een pijnstillers nodig is, gaat de voorkeur in de eerste plaats uit naar paracetamol (Perdolan®, Dafalgan®, ...).
  - Tot slot is het nuttig de patiënte aan te raden altijd de bijsluiter van een geneesmiddel te lezen en er in geval van twijfel met haar arts over te praten.
- ***Grotere rol voor alle gezondheidsactoren***
  - De gezondheidsactoren rond de zwangere vrouw (arts, vroedvrouw, apotheker) hebben een informatierol, vooral bij vrouwen met een precair sociaal statuut of een laag inkomen. Bij twijfel is een doorverwijzing naar een arts-expert vereist.
  - Bepaalde geneesmiddelen mogen pas op de markt gebracht worden als het bedrijf een plan voor risicobeperking invoert. Dit plan omvat onder meer de terbeschikkingstelling van educatief en informatief materiaal waarin

belangrijke informatie voor de gezondheidsprofessionals (bijvoorbeeld een gids) of voor de patiënten (bijvoorbeeld een brochure, patiëntenkaart, ...) is opgenomen. Het is belangrijk dat dit materiaal beter gekend is bij en gebruikt wordt door de gezondheidsprofessionals.

- Ook de verzekeringsinstellingen die belast zijn met de geneeskundige verzorging spelen een belangrijke rol. Zij kunnen hun leden (en de algemene bevolking) informeren over het gevaar van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap en over het bestaan van erkende informatie-omgevingen die zowel voor gezondheidsprofessionals (artsen, vroedvrouwen, apothekers) als voor de bevolking toegankelijk zijn, bijvoorbeeld de websites van het Franse Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) of Cybèle (KULeuven). Daarop is informatie te vinden over de bewezen of mogelijke risico's bij blootstelling aan geneesmiddelen tijdens de zwangerschap (en de borstvoeding). We moeten evenwel onderstrepen dat de gezondheidsprofessionals rond de zwangere vrouw de belangrijkste tussenpersonen voor die informatie zijn en blijven.
- De sensibiliseringscampagnes van de gezondheidsinstanties, zoals die van het FAGG ('Een geneesmiddel nemen bij kindervens, zwangerschap of borstvoeding?'), moeten voortgezet worden.

Andrade SE., Raebel MA., Morse AN., Davis RL., Chan KA., Finkelstein JA., Fortman K., McPhillips H., Roblin D., Smith DH., Yood MU., Platt R., Gurwitz JH. (2006), "Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(8):546-554.

Andrade SE., Raebel MA., Morse AN., Davis RL., Chan KA., Finkelstein JA., Fortman K., McPhillips H., Roblin D., Smith DH., Yood MU., Morse AN., Platt R. (2004), "Prescription drug use in pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(2):398-407.

Boon P., Engelborghs S., Hauman H., Jansen A., Lagae L., Legros B., Ossemann M., Sadzot B., Smets K., Urbain E., van Rijckevorsel K. (2012), "Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update", Consensus paper and guideline, *Acta Neurologica Belgica*, 112(2):119-131.

Bromley RL., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L., Briggs M., Clayton-Smith J., Shi X., Baker GA. (2010), "Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report", *Epilepsia*, 51(10):2058-2065.

Brown HK., Lunskey Y., Wilton AS., Cobigo V., Vigod SN. (2016), "Pregnancy in women with intellectual and developmental disabilities", *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 38(1):9-16.

Cleary BJ., Butt H., Strawbridge JD., Gallagher PJ., Fahey T., Murphy DJ. (2010), "Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19:408-417.

Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. (2011), "Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine", *Archives of disease in childhood*, 96:643-647.

Daw JR., Hanley GE., Greyson DL., Morgan SG. (2011), "Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20:895-902.

Demailly R., Escolano S., Quantin C., Tubert-Bitter P., Ahmed I. (2017), "Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(9):1126-1134.

Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. (2011), "Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008", *Gynécologie Obstétrique et fertilité*, 39:554-558.

Kulaga S., Zargarzadeh AH., Berard A. (2009), "Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm", *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116:1788-1795.

Lacroix I., Hurault C., Sarramon MF., Guitard C., Berrebi A., Grau M., Albouy-Cossard C., Bourrel R., Elefant E., Montastruc JL., Damase-Michel C. (2009), "Prescription of drug during pregnancy: a study using EFFEMERIS, the new French database", *European Journal of clinical Pharmacology*, 65:839-846.

Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc JL. (2000), "Prescription of drugs during pregnancy in France", *The Lancet*, 356(9243):1735-1736, DOI:10.1016/S0140-6736(00)03209-8.

Lecarpentier C. (2013), "La prise de médicaments au cours de la grossesse", Mémoire de sage-femme. Université de Caen, Basse-Normandie, 62 p.

Malm, H., Martikainen, J., Klaukka, T., Neuvonen, PJ. (2004), "Prescription of hazardous drugs during pregnancy", *Drug Safety*, 27(12):899-908.

Malvasi A., Tinelli A., Buia A., De Luca GF. (2009), "Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy", *European review for medical and pharmacological sciences*, 13(5):393-396.

Meador KJ., Baker GA., Browning N., Clayton-Smith J., Combs-Cantrell DT., Cohen M., Kalayjian LA., Kanner A., Liporace JD., Pennell PB., Privitera M., Loring DW. (2009), "Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs", *The New England Journal of medicine*, 360(16):1597-1605.

Meador KJ., Reynolds MW., Crean S., Fahrback K., Probst C. (2008), "Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts", *Epilepsy research*, 81(1):1-13.

Ozyurt S., Kaptanoglu AF. (2015), "Systemic Isotretinoin Treatment and Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study from Turkey", *Eurasian Journal of medicine*, 47(3):179-183.

Sladden MJ., Harman KE. (2007), "What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin?", *Archives of dermatology*, 143(9):1187-1188.

Thomas SV., Ajaykumar B., Sindhu K., Nair MK., George B., Sarma PS. (2008), "Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero", *Epilepsy and Behavior*, 13(1):229-236.

Ventura M., Maraschini A., D'Aloja P., Kirchmayer U., Lega I., Davoli M., Donati S. (2018), "Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012", *BMC Public Health*, 18(1): 623, DOI:10.1186/s12889-018-5545-z.

Wen SW., Yang T., Krewski D., Yang Q., Nimrod C., Garner P., Fraser W., Olatunbosun O., Walker MC. (2008), "Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population", *Journal of Perinatology*, 28(5):324-329.

Wu J., Davis-Ajami ML. (2014), "Antidepressant treatment persistence in low-income, insured pregnant women", *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 20(6):631-637.

Youash S., Campbell MK., Avison W., Peneva D., Xie B. (2012), "Examining the pathways of pre- and postnatal health information", *Canadian journal of public health*, 103(4):e314-9.

Zomerdijk IM., Ruiter R., Houweling LMA., Herings RMC., Straus S., Stricker BH. (2014), "Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: A population-based study", *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, DOI:10.1111/1471-0528.13128.





Lenniksebaan 788A - 1070 Brussel

T 02 778 92 11

# Onze studies op [www.mloz.be](http://www.mloz.be)

(©) Onafhankelijke Ziekenfondsen / Brussel, oktober 2018

(Ondernemingsnummer 411 766 483)

De Onafhankelijke Ziekenfondsen groeperen:

