

Hoogzwanger: voorzich

Nitrofurantoïne kan in de late zwangerschap beter niet worden gebruikt wanneer vroeggeboorte dreigt of wanneer de moeder G6PD-deficiëntie heeft. Deze factoren verhogen de kans op een zeldzame bijwerking van nitrofurantoïne, hemolytische anemie, aan het eind van de zwangerschap.

Tekst | Anneke Passier

Bij de behandeling van een urineweginfectie tijdens de zwangerschap is nitrofurantoïne een eerstekeusmiddel, maar niet vlak voor de partus [1]. De TIS (Teratologie Informatie Service, zie kader) krijgt regelmatig vragen over het gebruik van nitrofurantoïne in de late zwangerschap, bijvoorbeeld deze vraag van een apotheker:

“Een patiënte van ons is 35 weken zwanger en krijgt van de huisarts nitrofurantoïne voorgeschreven voor een urineweginfectie. Ik twijfel of we dit wel aan mevrouw mogen afleveren. Is gebruik van nitrofurantoïne nog veilig bij een zwangerschapsduur van 35 weken?”

Hemolytische anemie

Gebruik van nitrofurantoïne kan bij patiënten met G6PD(glucose-6-fosfaatdehydro-

genase)-deficiëntie hemolytische anemie als zeldzame bijwerking geven.

Ook neonaten die in de laatste fase van de zwangerschap zijn blootgesteld aan nitrofurantoïne lijken, op basis van enkele (gedateerde) cases, een verhoogd risico te hebben op hemolytische anemie [2,3]. Dit risico lijkt met name aanwezig te zijn bij neonaten met een G6PD-deficiënte. Hemolytische anemie kan echter ook optreden bij (prematuur) neonaten die deze deficiëntie niet hebben, omdat het enzymstelsel bij hen nog onvoldoend is gerijpt [4,5].

Met het oog op dit, in de praktijk zeldzame, risico is het verstandig om gebruik van nitrofurantoïne vlak voor de bevalling te vermijden. Niet duidelijk is welke termijn hierbij moet worden aangehouden. Goed gedocumenteerde cases van hemolytische

reacties bij neonaten ontbreken. De productinformatie geeft een contra-indicatie voor ‘zwangeren vlak voor en tijdens de bevalling’ [6].

Het *Farmacotherapeutisch Kompas* ontraadt gebruik ‘na het optreden van de eerste weeën en tijdens de bevalling’. De NHG-Standaard stelt dat nitrofurantoïne eerste keus is tijdens de zwangerschap, maar niet ‘kort voor of tijdens de partus’ [1]. De richtlijn van de NVOG stelt dat dit middel bij voorkeur niet mag worden toegediend vanaf 36 weken en bij dreigende pretermgeboorte [7].

G6PD-deficiëntie

G6PD-deficiëntie is een erfelijke enzymafwijking die bij de oorspronkelijke Noord-Europese bevolking niet vaak voorkomt [8]. De prevalentie van deze afwijking is hoog

Om de behandeling direct te kunnen onderbreken, ligt een niet-retardvorm van nitrofurantoïne voor de hand

(10-20%) bij mensen van mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst. Dat geldt ook voor mensen afkomstig uit het Midden-Oosten. G6PD is een eiwit op de celmembraan van de erythrocyt. Het beschermt de erythrocyt tegen schadelijk invloeden van superoxide en waterstofperoxide door het antioxidant glutathion in de gereduceerde fase te houden. Bij mensen met G6PD-deficiëntie zijn erythrocyten gevoeliger voor oxidatieve stress. Daardoor kan makkelijker hemolyse optreden. Bekende triggers zijn infecties, oxiderende geneesmiddelen (bijvoorbeeld nitrofurantoïne) en voedingsmiddelen (tuinbonen).

Bij neonaten zijn de erythrocyten extra kwetsbaar omdat het enzymstelsel nog onrijp is, vooral in geval van prematuriteit en/of G6PD-deficiëntie. Daarbij komt dat

Borstvoeding lijkt geen probleem

Eén van de vragen die TIS kreeg is of nitrofurantoïne tijdens borstvoeding mag worden gebruikt. Nitrofurantoïne gaat in beperkte mate over in de moedermelk, wat kan leiden tot geringe blootstelling van de zuigeling aan dit middel. Bij gezonde, a terme geboren zuigelingen geeft dit naar verwachting geen problemen.

Bij zuigelingen met een G6PD-deficiëntie is wel oplettendheid geboden. Omdat blootstelling aan een kleine hoeveelheid geneesmiddel in theorie al een hemolytische reactie kan triggeren, wordt het gebruik van nitrofurantoïne tijdens borstvoeding afgeraden bij neonaten die G6PD-deficiëntie hebben [11,12,13]. Amoxicilline/clavulaanzuur is dan een goed alternatief. Nitrofurantoïne mag niet direct worden voorgeschreven aan neonaten jonger dan een maand, vanwege de nog onrijpe erythrocyt-enzymstelsels [4]. Volgens sommige bronnen zou ook blootstelling via borstvoeding voorkomen moeten worden bij zuigelingen jonger dan een maand [11]. Gezien de beperkte overgang naar de melk lijkt dat echter niet nodig. In geval van verhoogd kwetsbare, premature zuigelingen kan de keuze wel vallen op amoxicilline/clavulaanzuur.

tig met nitrofurantoïne



Bij de behandeling van een urineweginfectie tijdens de zwangerschap is nitrofurantoïne een eerstekeusmiddel, maar niet vlak voor de partus.

alle pasgeborenen sowieso een verhoogd risico hebben op hyperbilirubinemie (geelzucht) door de versnelde afbraak van foetaal hemoglobine na de geboorte in combinatie met de beperkte afbraakcapaciteit van de neonatale lever [9].

De kans op hemolytische anemie bij de nitrofurantoïnegebruiker zelf is klein; volgens een ruwe schatting niet hoger dan 1:100.000 [2]. De vraag is wat welk risico het kindje loopt als het vlak voor de bevalling wordt blootgesteld aan nitrofurantoïne.

In de literatuur wordt steeds verwezen naar enkele oude casussen [2,3]. Slechts één casus is goed gedocumenteerd. In een recente studie onder bijna duizend zwangere vrouwen die in de laatste dertig dagen van de

zwangerschap nitrofurantoïne hadden gebruikt, werd geen significant hoger risico gevonden op hemolytische anemie bij de neonaten. Dit was echter mogelijk te wijten aan onvoldoende power van de studie. Wel was de kans op geelzucht verhoogd [10]. Al met al lijkt het risico dus zeer klein.

Korte halfwaardetijd

Toch kan dit risico niet worden uitgesloten. Het tijdstip van aanvang van de partus valt meestal niet te voorspellen. Daarom is gebruik van nitrofurantoïne niet gewenst bij zwangere vrouwen met een aangetoonde G6PD-deficiëntie en bij vrouwen bij wie de partus aanstaande is.

Om de behandeling bij een onverwachte

TIS: vraagbaak

De Teratologie Informatie Service (TIS, sinds 2011 onderdeel van Lareb) is de vraagbaak voor zorgverleners op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmidde-
lengebruik en andere blootstellingen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de borstvoeding. De TIS-telefoon dienst is bereikbaar op werkdagen van 9-17 uur op 073-6469702.

Daarnaast kunnen zorgverleners op de website van TIS de meest recente informatie raadplegen uit het TIS-naslagwerk *Geneesmiddelen, Zwangerschap en Borstvoeding*, zie www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB.

partus direct te kunnen onderbreken, ligt de keuze voor een niet-retardvorm van nitrofurantoïne voor de hand. Gezien de korte halfwaardetijd van het middel (een uur) is het snel uit het bloed van de moeder verdwenen.

Kan nitrofurantoïne niet worden gebruikt, dan is behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur aangewezen [1].

Een telefonisch overleg tussen zorgverlener en TIS biedt de mogelijkheid om de persoonlijke omstandigheden te laten meewegen om zo tot een goede beslissing te komen. Heeft de moeder G6PD-deficiëntie? Is er een snel intredende en/of snel verlopende bevalling te verwachten? Zijn eerdere kinderen te vroeg of snel geboren?

Bij de moeder waarover bovenstaande apotheker belde, speelden deze zaken niet. Een kortdurende behandeling met nitrofurantoïne bij een zwangerschapsduur van 35 weken lijkt dan geen probleem.

Dr. Anneke Passier is wetenschappelijk medewerker bij de Teratologie Informatie Service van Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 NHG-Standaard Urineweginfecties Mo5, 2005. <http://bit.ly/11eUhng>, geraadpleegd 15 april 2013.
- 2 Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP Ann Pharm* 1990;24(12):1210-3.
- 3 Bruel H, Guillemant V, Saladin TC et al. Anemie hemolytique chez un nouveau-ne apres prise maternelle de nitrofurantoine en fin de grossesse. *Archives de Pediatrie* 2000 Jul;7(7):745-7.
- 4 NKEFK. Kinderformularium, informatie nitrofurantoine, <http://bit.ly/Zq3axL>, geraadpleegd 15 april 2013.
- 5 Lee M, Bozzo P, Einarson A et al. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2008 Jun;54(6):853-4.
- 6 Productinformatie Furadantine, juli 2012, geraadpleegd 15 april 2013.
- 7 NVOG. Richtlijn Urineweginfectie in de zwangerschap, maart 2011. <http://bit.ly/ZqgtOC2011>, geraadpleegd 15 april 2013.
- 8 Cisci G. G6PD-deficientie en acute hemolytische anemie door geneesmiddelen; niet elke contra-indicatie is een contra-indicatie. *Pharm Weekbl* 2004;139(25):872-8.
- 9 Dors N, Rodrigues PR, van Zwieten R et al. [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008 May 3;152(18):1029-33.
- 10 Nordeng H, Lupattelli A, Romoren M et al. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol* 2013 Feb;121(2 Pt 1):306-13.
- 11 Hale TW. Medications and Mothers' Milk. Pharmasoft Publishing, 2012.
- 12 Bennett PN. Drugs and human lactation. 2 ed. Amsterdam Lausanne New York Oxford Shannon Tokyo: Elsevier; 1996.
- 13 Committee on Drugs AAO. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):776-89.