

NSAID's en acetylsalicylzuur worden door zwangere vrouwen gebruikt in het derde trimester ondanks bestaande contra-indicatie.

Achtergrond

Het gebruik van de NSAID's/salicylaten naproxen, diclofenac, ibuprofen en hoge dosis acetylsalicylzuur is gecontra-indiceerd in het laatste trimester van de zwangerschap [1]. In deze periode wordt het gebruik van NSAID's en salicylaten in verband gebracht met verminderde weeënactiviteit, versterkt bloedverlies tijdens de baring, vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en als gevolg persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat. Ook is bij hoge doseringen en langdurig gebruik in de tweede helft van de zwangerschap verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot irreversibele neonatale oligo- en anurie (verminderde of afwezige urineproductie) en oligohydramnion (tekort aan vruchtwater) kan leiden. Verder kunnen bloedingen optreden door het gebruik van salicylaten als pijnstiller, zowel bij de moeder als bij de pasgeborene [2].

Vragen aan de Teratologie Informatie Service

In de periode tussen 01-08-2019 en 31-1-2020 kreeg de Teratologie Informatie Service (TIS) drie telefoonvragen waarin een NSAID voorgeschreven of gebruikt was in het derde trimester (zie Tabel 1). Dit was aanleiding om te kijken naar eventuele derde trimester blootstellingen aan de over-the-counter NSAID's/salicylaten diclofenac, ibuprofen, naproxen en acetylsalicylzuur (hoge dosering) in de meldingen in de Lareb databank (tabel 2) en in het zwangerschapsregister pREGnant.

Tabel 1. Vragen aan de TIS over NSAID gebruik in het derde trimester tussen 01-08-2019 en 31-1-2020

TIS Helpdesk ID	Beroep vraagsteller	Samenvatting van vraag
1433441	verloskundige	Een zwangere vrouw heeft tussen week 34 en week 36 van de zwangerschap 2 weken lang diclofenac gebruikt op recept. Wat is hiervan het risico?
1433366	gynaecoloog	Zwangere heeft zich vergist in haar medicatie. Ze heeft bij 36 weken zwangerschap een week lang diclofenac ingenomen in plaats van ferrofumaraat. Wat is hiervan het risico?
1437498	apotheker	Een zwangere vrouw van 34 weken heeft een ontsteking aan de voet en heeft een recept van de huisarts gekregen voor ibuprofen 400 mg. De apotheker geeft aan dat ze dit niet gaat afleveren. Is een topicaal NSAID wel mogelijk?

Meldingen

In de meldingen databank van Lareb is gekeken of er meldingen opgenomen zijn waarbij diclofenac, ibuprofen, naproxen of acetylsalicylzuur (hoge dosering) gebruikt zijn in het derde trimester van de zwangerschap. Het gaat in totaal om drie meldingen (uit 2005, 2006 en 2010).

In de eerste melding is eenmalig diclofenac/misoprostol gebruikt. Een dag na het gebruik trad vroegtijdige bevalling op. Het is onbekend bij welke zwangerschapsduur dit gebeurde.

In de tweede melding wordt een medicatiefout gemeld met diclofenac. De melder noemt dat de zwangere vrouw per ongeluk drie dagen diclofenac tabletten heeft gebruikt in plaats van haar ijzertabletten bij 34 weken zwangerschap.

In de derde melding is diclofenac 75 mg gebruikt als pijnstilling tijdens de bevalling. Grommen, ademhalingsproblemen, bleekheid en een verlaagde zuurstofsaturatie werden gemeld bij de neonaat. Naast diclofenac zijn ook het influenza vaccin, pethidine, promethazine en remifentanil als verdacht opgegeven.

Data pREGnant

Met het landelijke zwangerschapsregister pREGnant worden sinds april 2014 gegevens verzameld over het geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap. Deze informatie wordt verkregen door middel van enquêtes die de deelnemers invullen tijdens en na de zwangerschap. Op 15 januari 2020 zaten er in totaal 2733 deelnemers in pREGnant waarvan het geneesmiddelgebruik vanaf 4 weken voor de zwangerschap tot 8 weken na de bevalling bekend is. Van deze deelnemers rapporteerde 272 (10,0%) het gebruik van acetylsalicylzuur (hoge dosering), naproxen, ibuprofen of diclofenac in deze periode. Honderdzesenzestig vrouwen (6,1%) gebruikten het middel in de periode voor of na de zwangerschap. In totaal waren er 89 vrouwen (3,3%) waarvan gebruik tijdens de zwangerschap zeker was. Van 17 vrouwen (0,6%) was het exacte moment van gebruik onduidelijk. Van de 89 vrouwen die gebruik tijdens de zwangerschap rapporteerden waren er 11 vrouwen (0,4%) die het (ook) gebruik hadden in het derde trimester (8x acetylsalicylzuur, 1x ibuprofen en 2x diclofenac). Hiervan stopten 3 vrouwen minimaal 10 weken voor de bevalling. Vijf vrouwen gebruikten het middel nog op het moment van de bevalling (zie Tabel 3). In de derde trimester cases waren de middelen gebruikt voor diverse

pijnklachten, verkoudheid of koorts. Het is onbekend of de middelen over-the-counter gekocht waren of voorgeschreven door een arts.

Tabel 3. Cases in pREGnant met NSAID gebruik tot aan de bevalling

	Geneesmiddel	Dosering	Zwangerschapscomplicaties	Neonatale verschijnselen
1	Acetylsalicylzuur 500 mg	Af en toe indien nodig 2 stuks	Hoge bloeddruk, zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie) of HELLP-syndroom	Prematuur, neonatale ademhalingsproblemen (pulmonale hypertensie), Down syndroom, ASD
2	Acetylsalicylzuur/paracetamol/cafeïne 500 mg	Af en toe, indien nodig 2 stuks	-	Verwijde urinebekkens en vergrote rechter nier
3	Acetylsalicylzuur/paracetamol/cafeïne 250/250/50 mg	1-2 keer per dag 2 stuks	Zwangerschapsdiabetes	-
4	Acetylsalicylzuur/paracetamol/cafeïne 250/250/50 mg	3-4 keer per dag 2 stuks, dan wel af en toe, indien nodig	Hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap	Prematuur, neonatale ademhalingsproblemen
5	Ibuprofen 400 mg	1-2 keer per dag	-	Neonatale ademhalingsproblemen (Wet Lung Syndroom)

Discussie en conclusie

De data in pREGnant laten zien dat de NSAID's en salicylaten gebruikt worden in het derde trimester van de zwangerschap. Ook aan de telefoon kwam naar voren dat NSAID's, ondanks de contra-indicatie, worden gebruikt/voorgeschreven in het derde trimester. Mogelijk zijn zowel zwangeren, maar ook zorgverleners zich niet altijd bewust van de risico's. Opmerkelijk is dat in 2 gevallen (1 melding en 1 casus via de telefoon) genoemd is dat er verwisseling was opgetreden van ijzertabletten met diclofenac tabletten. IJzertabletten worden geregeld gebruikt tijdens de zwangerschap in verband met een verhoogd ijzer behoefte tijdens de zwangerschap [3]. Diclofenac- en ijzertabletten zijn beiden beschikbaar in de vorm van roodbruine, ronde tabletten, zodat verwisseling gemakkelijk op kan treden.

Het is belangrijk dat zowel artsen als patiënten goed op de hoogte zijn van de risico's van het gebruik van een NSAID of hoge dosis acetylsalicylzuur in het derde trimester van de zwangerschap.

Referenties

1. Officiële productinformatie naproxen, diclofenac, ibuprofen en acetylsalicylzuur. Geraadpleegd op 31-1-2020.
2. Website TIS (Teratologie Informatie Service Lareb). Geneesmiddelen bij zwangerschap. NSAID's of salicylaten bij pijn. (versie datum 01-03-2016, geraadpleegd op 31-01-2020) <https://www.lareb.nl/tis-knowledge-screen?id=280&name=NSAID%e2%80%99s+of+salicylaten+bij+pijn+tijdens+de+zwangerschap>.
3. UpToDate. Anemia in pregnancy. Geraadpleegd op 7-2-2020.

This signal has been raised on June 22, 2020. It is possible that in the meantime other information became available. For the latest information, including the official SmPC's, please refer to website of the MEB www.cbq-meb.nl