

Folia Pharmacotherapeutica maart 2020

Zwangerschap en borstvoeding: aanpak van nausea en braken (bijgewerkt in oktober 2021)

Bij de aanpak van nausea en braken **tijdens de zwangerschap**, moet rekening gehouden worden met de volgende elementen.

- Het is belangrijk om minder ernstige klachten te onderscheiden van *hyperemesis gravidarum*, een ernstige vorm van zwangerschapsbraken waarvoor een andere aanpak, dikwijls met hospitalisatie, vereist is.
- Niet-medicamenteuze maatregelen krijgen de voorkeur. Als die niet volstaan, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden.
- Voorzichtigheid is geboden bij de beslissing om een geneesmiddel voor te schrijven en bij de keuze van het geneesmiddel, omdat de symptomen meestal optreden in de kritische periode van de organogenese. Het is niet eenvoudig de literatuurgegevens te beoordelen, gezien deze vaak beperkt zijn, en hun kwaliteit vaak gering.
- Volgens onze vaste bronnen kunnen gember, pyridoxine, doxylamine, metoclopramide en metoclopramide gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Volgens onze vaste bronnen kunnen gember, pyridoxine, domperidon en metoclopramide gebruikt worden **tijdens de borstvoedingsperiode**.

Zwangerschap

Nausea en braken komen vaak voor in het begin van de zwangerschap.

- Over het algemeen zijn deze symptomen mild en verdwijnen ze spontaan of door niet-medicamenteuze maatregelen. Deze maatregelen vormen de basis van de aanpak en bestaan uit een aangepast dieet, d.w.z. voldoende drinken, in kleine hoeveelheden (bij voorkeur koude dranken), en kleine maaltijden (bij voorkeur koude gerechten, rijk aan eiwitten en suiker, en vetarm). Daarnaast wordt aangeraden sterke geuren te vermijden en veel te rusten.¹ Voor andere niet-medicamenteuze maatregelen zoals acupunctuur bestaat er geen goede evidentie dat ze werkzamer zijn dan placebo^{1,2}.
- *Hyperemesis gravidarum* gaat gepaard met zeer hevig braken, met mogelijk nefaste gevolgen voor de gezondheid van de moeder en de ontwikkeling van de foetus. Bij *hyperemesis gravidarum* dient de medicamenteuze behandeling gepaard te gaan met het behandelen van eventuele complicaties (dehydratie, metabole en elektrolytenstoornissen, voedingstekorten), zeer vaak in het ziekenhuis^{1,3}.

Medicamenteuze aanpak

Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden. Voorzichtigheid is geboden bij de beslissing om een geneesmiddel voor te schrijven en bij de keuze van het geneesmiddel, omdat de symptomen meestal optreden in de kritische periode van de organogenese.

De gegevens over de veiligheid van de anti-emetica die hieronder besproken worden, zijn afkomstig van onze vaste bronnen, met name *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* (Briggs), de website "Bijwerkingencentrum Lareb" (Nederland), de website van Le CRAT (*Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*, Frankrijk) en enkele artikels uit *La Revue Prescrire*¹⁻⁴. De hieronder vermelde producten zijn echter niet allemaal opgenomen in elk van die bronnen.

Er zijn weinig gegevens van goede kwaliteit over de werkzaamheid van anti-emetica bij de aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap.



Het is duidelijk dat de in dit artikel besproken anti-emetica bewezen werkzaam zijn bij nausea en braken buiten het kader van zwangerschap. De beschikbare gegevens suggereren dat deze anti-emetica ook werkzamer zijn dan placebo bij zwangere vrouwen, maar er zijn geen gegevens van goede kwaliteit die hun werkzaamheid tijdens de zwangerschap onderling vergelijken.²

Voor homeopathische geneesmiddelen is er geen degelijk bewijs dat ze werkzamer zijn dan placebo.^{1,2}

Tabel. Aanbevelingen uit onze vaste bronnen over het gebruik van anti-emetica tijdens de zwangerschap

H1-antihistamica:

Doxylamine	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p> Er zijn voor doxylamine geen aanwijzingen van een teratogeen effect bij dier of mens. Het is onduidelijk of blootstelling aan doxylamine op het einde van de zwangerschap ongewenste effecten bij de pasgeborene veroorzaakt. In België is doxylamine alleen verkrijgbaar in combinatie met pyridoxine. Deze specialiteit heeft als enige indicatie in de SKP de behandeling van milde tot matige nausea en braken tijdens de zwangerschap.</p>
Difenhydramine	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p> In onze vaste bronnen wordt difenhydramine niet vermeld als behandelingsoptie voor nausea en braken tijdens de zwangerschap. Het is niet teratogeen bij het dier en de gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen. Het is minder onderzocht tijdens de zwangerschap dan doxylamine.⁴</p>
Meclozine	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p> In zeer hoge dosissen (20-50 maal de humane dosis) is meclozine teratogeen in dierstudies. De gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen, noch van het risico op specifieke afwijkingen zoals bv. hartafwijkingen.</p>
Dimenhydrinaat	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p> In onze vaste bronnen wordt dimenhydrinaat niet vermeld als behandelingsoptie voor nausea en braken tijdens de zwangerschap. Het is niet teratogeen bij het dier en de gegevens bij de mens tonen geen toename van het globale risico op misvormingen. Het is minder onderzocht tijdens de zwangerschap dan doxylamine.⁴</p>

Gastroprokinetica:

Metoclopramide	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p> Gegevens over het gebruik van metoclopramide in het eerste trimester van de zwangerschap tonen geen risico op aangeboren afwijkingen. Er moet echter rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen bij de moeder en de voorkeur moet gegeven worden aan een korte behandeling (max. 5 dagen). <i>La Revue Prescrire</i>² vermeldt een mogelijk risico op ongewenste effecten voor de foetus in geval van blootstelling tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (cardiale en extrapiramidale stoornissen) en aan het einde van de zwangerschap (sederend effect, stoornissen van de thermische regulatie). De langetermijneffecten van blootstelling in utero zijn niet bekend.</p>
----------------	---

Domperidon	<p>Mag enkel gebruikt worden bij hevig braken (zie Commentaren).</p> <p>+ Volgens Lareb zijn er te weinig gegevens bij de mens om het risico voor de foetus te bepalen. Bovendien verhoogt domperidon het risico op QT-verlenging bij de moeder. Dat risico is des te groter bij hevig braken, met risico op elektrolytenstoornissen, een gekende risicofactor voor QT-verlenging [zie Inleiding 6.2.2. van het Repertorium]. Daarom mag domperidon slechts kort gebruikt worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico op QT-verlenging bij de foetus.</p> <p>Volgens Le CRAT zijn de gegevens over domperidon tijdens de zwangerschap talrijk en geruststellend, maar is het slechts als laatste optie te gebruiken.</p>
Alizapride	<p>Afgeraden.</p> <p>+ Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om het risico voor de foetus te evalueren.</p>

5HT₃-antagonisten:

Ondansetron	<p>Mag enkel gebruikt worden bij hevig braken (zie Commentaren).</p> <p>+ Er is geen toename van het globale risico op misvorming, maar er zijn wel aanwijzingen voor een licht verhoogd risico op gespleten gehemelte en gespleten lip. De gegevens over het risico op hartstoornissen zijn tegenstrijdig. Onze bronnen adviseren daarom het gebruik tijdens het eerste trimester indien mogelijk te vermijden. Ondansetron in hoge intraveneuze doses is in verband gebracht met QT-verlenging. Voorzichtigheid is dus geboden bij vrouwen met dehydratie en elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie) [zie Folia februari 2020].</p>
Andere 5HT ₃ -antagonisten	<p>Afgeraden.</p> <p>+ Gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn voor deze middelen afwezig of zeer beperkt. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over eventuele risico's.</p>

Corticosteroiden:

Corticosteroiden	<p>Afgeraden.</p> <p>+ In onze vaste bronnen worden corticosteroiden niet langer beschouwd als een behandelingsoptie of worden ze beschouwd als een laatste optie, wegens vermoedens van teratogeniteit en een gebrek aan gegevens van goede kwaliteit over hun werkzaamheid tijdens de zwangerschap.</p>
------------------	---

Voedingssupplementen:

Gember	<p>Mag gebruikt worden.</p> <p>+ Beperkte werkzaamheid bij nausea maar niet bij braken! De gegevens over de veiligheid van gember tijdens de zwangerschap zijn beperkt, maar de gebruikservaring is groot. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen van een teratogeen effect of van ongewenste effecten bij de foetus.</p>
--------	---

Pyridoxine	<p>Mag gebruikt worden.</p> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>⊕ Er zijn geen aanwijzingen van schadelijke effecten op de ontwikkeling van de foetus of het verloop van de zwangerschap. Pyridoxine is in de geschikte dosering alleen verkrijgbaar in combinatie met doxylamine, maar het associëren van pyridoxine met doxylamine biedt waarschijnlijk geen meerwaarde in termen van werkzaamheid.</p> </div>
------------	---

Commentaren

- Het is niet eenvoudig de beschikbare gegevens bij zwangere vrouwen te beoordelen gezien deze vaak beperkt zijn en de kwaliteit van onderbouwing vaak gering: het gaat bijna uitsluitend om epidemiologische gegevens en *case reports*. De resultaten van dierstudies zijn moeilijk te extrapoleren. Bovendien wordt het basispercentage van geboortefwijkingen (d.w.z. indien geen geneesmiddelen genomen zijn) geschat op 2 tot 4%, wat interpretatie van de onderzoeksresultaten met betrekking tot het teratogene risico van een geneesmiddel bemoeilijkt. Het gebrek aan gegevens van goede kwaliteit leidt ertoe dat sommige farmaceutische bedrijven zo min mogelijk risico nemen en het gebruik van hun geneesmiddel tijdens de zwangerschap en borstvoeding vaak afraden. De gegevens in de SKP's zijn dan ook niet erg nuttig [zie Inleiding 6.4. van het Repertorium]. Men moet in dat verband wel rekening houden met het medico-legale aspect.
- **Bij lichte tot matige klachten** hebben niet-medicamenteuze maatregelen de voorkeur. Als deze niet volstaan, kan doxylamine of meclozine (off-label) gebruikt worden gedurende een zo kort mogelijke periode. Er wordt gewezen dat er een associatie werd gerapporteerd tussen het gebruik van H1-antihistaminica tijdens de laatste twee weken van de zwangerschap en prematurenretinopathie. **Meclozine is minder sedatief dan difenhydramine of dimenhydrinaat.** Metoclopramide (gedurende max. 5 dagen) is een goed alternatief. **Bij hevig braken** lijkt metoclopramide de eerste keuze. Ondansetron en domperidon (dit laatste slechts voor een korte periode) worden best alleen gebruikt bij hevig braken en falen van metoclopramide (zie tabel voor meer details). Vanwege aanwijzingen voor een licht verhoogd risico op gespleten gehemelte en gespleten lip hebben de Europese autoriteiten onlangs besloten dat in de SKP dient vermeld te worden dat ondansetron niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gebruikt mag worden [zie Folia februari 2020]. Volgens onze vaste bronnen zijn alizapride, de andere 5HT3-antagonisten en de corticosteroiden af te raden tijdens de zwangerschap (zie tabel hierboven).
- Doxylamine (in combinatie met pyridoxine) is het enige anti-emeticum met de aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap als indicatie in de SKP. De andere anti-emetica worden in dit verband *off-label* gebruikt.

Borstvoeding

Wanneer een anti-emeticum nodig is bij een vrouw die borstvoeding geeft, moet rekening gehouden worden met de mogelijke passage van het geneesmiddel in de moedermelk en met mogelijke ongewenste effecten bij het borstgevoede kind. Aangezien de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt het geneesmiddel best onmiddellijk na een voeding toegediend [zie Inleiding 6.4. in ons Repertorium].

Er zijn zeer weinig gegevens van goede kwaliteit over de veiligheid van anti-emetica tijdens de borstvoedingsperiode. Volgens onze vaste bronnen:

- mogen gember, pyridoxine, domperidon en metoclopramide gebruikt worden. Lareb heeft een voorkeur voor domperidon boven metoclopramide.
- worden doxylamine, difenhydramine, alizapride, de 5HT3-antagonisten en de corticosteroiden afgeraden.



- **Gember:** er zijn geen gegevens over de veiligheid, maar gebruik is waarschijnlijk veilig.
- **Pyridoxine:** mag gebruikt worden. De associatie met doxylamine biedt waarschijnlijk geen meerwaarde in termen van werkzaamheid.
- **Doxylamine:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Difenhydramine:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Meclozine:** meclozine wordt in de moedermelk uitgescheiden maar gebruik is waarschijnlijk veilig.
- **Dimenhydrinaat:** afgeraden gezien het gebrek aan gegevens en de mogelijke ongewenste effecten (anticholinerge en sederende effecten) bij het borstgevoede kind.
- **Metoclopramide:** mag gebruikt worden, maar enkel voor een korte periode (max. 5 dagen). Er moet rekening gehouden worden met het risico op extrapiramidale stoornissen en slaperigheid bij de moeder, en mogelijk ook bij het borstgevoede kind.
- **Domperidon:** mag enkel voor een korte periode (max. 7 dagen) gebruikt worden, gezien het risico op QT-verlenging bij de moeder. Volgens Lareb zijn cardiale ongewenste effecten bij het borstgevoede kind niet gemeld, maar ze kunnen niet uitgesloten worden.
- **Alizapride:** afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn om het risico bij het borstgevoede kind te evalueren.
- **5HT3-antagonisten:** afgeraden. Gegevens over gebruik tijdens de borstvoedingsperiode zijn voor deze middelen afwezig of zeer beperkt, waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over eventuele risico's.
- **Corticosteroiden:** afgeraden. Gegevens over gebruik tijdens de borstvoedingsperiode zijn voor deze middelen zeer beperkt, waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over eventuele risico's.

Bronnen

- 1 Premiers choix Prescrire. Nausées et vomissements bénins liés à une grossesse. Prescrire, actualisation mai 2021;
- 2 Vomissements intenses avec déshydratation chez les femmes enceintes. Prescrire, 2019 ; 39 : 754-760
- 3 Ondansétron et grossesse : un doute sur des malformations cardiaques. Prescrire, 2016 ; 36 : 25.
- 4 Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. Prescrire, 2013 ; 33 : 594-600.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.