

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: aliskiren

4030 t/m 4033

ACE = angiotensine-converterend enzym; ARB's = Angiotensine-II-receptorblokkers; NVOG = Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; NVVC = Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; RA(A)S = renine-angiotensine-(aldosteron)systeem; TGA = Therapeutic Goods Administration; TIS = Teratologie Informatie Service

Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Lareb TIS. Geneesmiddelen bij Zwangerschap en Borstvoeding. http://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB.aspx . Geraadpleegd 12-07-2012.	<i>zwangerschap</i> Op basis van de farmacologische eigenschappen van RAS-remmers zijn effecten zoals beschreven voor de ACE-remmers, ook na gebruik van aliskiren te verwachten. Er zijn nog geen humane gegevens beschikbaar. <i>borstvoeding</i> Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van aliskiren tijdens de lactatie.	<i>zwangerschap</i> Aliskiren dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap. <i>borstvoeding</i> Tijdens het geven van borstvoeding moet het gebruik van aliskiren worden gestopt.
ref. 2 Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2007. p. 195-8.		<i>zwangerschap</i> Methyldopa en de bètablokkers labetalol, propranolol en metoprolol zijn de middelen van eerste keuze bij hypertensie.
ref. 3 TGA. Prescribing medicines in pregnancy database. http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm . Geraadpleegd 12-03-2012.	Bij gebruik in het 2 ^e en 3 ^e trimester kunnen geneesmiddelen die direct op het renine-angiotensine systeem aangrijpen, foetale schade en zelfs foetale dood veroorzaken. Alhoewel er geen schadelijke effecten zijn aangetoond bij gebruik in het 1 ^e trimester, is het aantal blootstellingen te klein om te concluderen dat ARB's veilig zijn in het 1 ^e trimester.	Categorie D: Geneesmiddelen waarvan bekend is of waarvan vermoed wordt, dat zij een verhoogde incidentie van foetale misvormingen of andere blijvende schade bij de mens veroorzaken. <i>kinderwens (vrouw)</i> RAAS-remmers zouden niet gebruikt moeten worden door vrouwen, die zwanger kunnen worden. <i>zwangerschap</i> Zwangere vrouwen die RAAS-remmers gebruiken moeten zo snel mogelijk worden overgezet op andere antihypertensieve medicatie.
ref. 4 NVOG. Richtlijn chronische hypertensie in de zwangerschap. 2005.	<i>zwangerschap</i> ACE-remmers of ARB's worden tijdens de zwangerschap ontraden wegens een beperking van de foetale nierfunctie, hypotensie en mogelijk foetale sterfte. Enkele beschrijvingen van onbedoeld gebruik in het eerste trimester maakten geen melding van congenitale afwijkingen.	<i>zwangerschap</i> Antihypertensieve medicatie die voor en in het begin van de graviditeit gebruikt werd, kan in principe gecontinueerd worden tijdens de graviditeit, met uitzondering van ACE-remmers.
ref. 5 NVOG. Richtlijn hypertensieve aandoeningen in de	<i>zwangerschap</i> Aangezien directe renineremmers eenzelfde werkingsmechanisme hebben als ACE-remmers en ARB's kan bij deze middelen gelijke	<i>kinderwens (vrouw)</i> Aanbevolen wordt de behandeling met antihypertensiva preconceptioneel aan te passen.

Bron	Effect	Opmerkingen
zwangerschap. 2011.	bijwerkingen verwacht worden. ACE-remmers of ARB's worden tijdens de zwangerschap ontraden wegens een beperking van de foetale nierfunctie, hypotensie, mogelijk foetale sterfte en congenitale afwijkingen (NICE 2010). Een retrospectief cohortonderzoek is uitgevoerd tussen 1985 en 2000 in de Verenigde Staten bij kinderen die in het 1^e trimester van de zwangerschap blootgesteld werden aan ACE-remmers (209 van de bijna 30.000 geïnccludeerde kinderen). Deze kinderen toonden een verhoogd risico op congenitale afwijkingen zonder genetische oorzaak ten opzichte van vrouwen die geen antihypertensiva gebruikten (RR 2,71; 95%-BI 1,72-4,27; n = 18) (Cooper 2006). Ook twee andere case series (108 en 19 vrouwen; Tabacova 2001 en Piper 1992) vonden een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, terwijl een derde kleine case serie (18 vrouwen) geen ongunstige uitkomsten rapporteerde (Lip 1997). Een systematische review van case reports/series (64 vrouwen) over gebruik van ARB's in de zwangerschap toonde dat de zwangerschap bij vrouwen die geen ARB's gebruikten gemiddeld 9 weken langer duurde dan bij vrouwen die wel ARB's gebruikten. In totaal had 42% van de vrouwen die ARB's gebruikten ongunstige zwangerschapsuitkomsten, gedefinieerd als congenitale afwijkingen (Velazquez-Armenta 2007). Gebruik van ACE-remmers of ARB's tijdens het 1^e trimester is mogelijk geassocieerd met congenitale afwijkingen. Gebruik later in de zwangerschap is geassocieerd met foetale sterfte en foetale nierfunctiestoornissen.	<i>zwangerschap</i> Directe renineremmers behoren in de zwangerschap niet gebruikt te worden. Middelen die de voorkeur verdienen voor de behandeling van hypertensie in de zwangerschap zijn methyldopa, labetalol en nifedipine.
ref. 6 NVVC. De behandeling van cardiovasculaire ziekten tijdens de zwangerschap. 2003.		<i>zwangerschap</i> ACE-remmers en ARB's zijn gecontraïndiceerd gedurende het 1^e en 2^e trimester. Eerste keus van behandeling blijft methyldopa. Bètablokkers zijn ook veilig (van atenolol is wel foetale groeivertraging beschreven). Bij acute hypertensie kunnen nifedipine, labetalol en hydralazine worden gebruikt.
ref. 7 SPC Rasilez 22-08-2007.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).	<i>kinderwens (vrouw)</i> Aliskiren dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap.

Bron	Effect	Opmerkingen
	<i>zwangerschap</i> Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Andere middelen die een directe werking hebben op het RAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. <i>borstvoeding</i> Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden. <i>kinderwens (man)</i> Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).	<i>zwangerschap</i> Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het 1^e trimester van de zwangerschap te worden gebruikt. Het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet de behandeling met aliskiren worden stopgezet. <i>borstvoeding</i> Het gebruik van aliskiren wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Opmerkingen:

- Tijdens de zwangerschap daalt de diastolische bloeddruk, deze is het laagst in maand 3-6 en stijgt aan het einde. De systolische bloeddruk verandert weinig. Deze veranderingen normaliseren een maand na de bevalling (NVVC).
- Hypertensieve aandoeningen vormen de meest voorkomende oorzaak van direct gerelateerde moedersterfte in Nederland (NVOG).
- Zwangerschapshypertensie komt voor bij 5-18% van de vrouwen die nog nooit eerder een kind heeft gebaard, pre-eclampsie bij 1-7%. Dit is voor beide aandoeningen 3x vaker dan bij vrouwen die al eerder een kind hebben gebaard (NVOG).
- Er is sprake van zwangerschapshypertensie bij een systolische bloeddruk ≥ 140 mm Hg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg na 20 weken zwangerschapsduur, bij een vrouw die voordien een normale bloeddruk had. De bloeddruk hoort drie maanden na de bevalling weer normaal te zijn. (NVOG).
- Er is sprake van pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) bij een combinatie van zwangerschapshypertensie met proteïnurie (≥ 300 mg/24 uur). Hierbij kunnen de volgende klinische verschijnselen optreden: nierfunctiestoornis, leverstoornis, neurologische afwijkingen en hematologische afwijkingen. De combinatie van hemolyse, verhoogde leverenzymen en verlaagde trombocyten wordt het HELLP-syndroom genoemd, bij ontbreken van hemolyse het ELLP-syndroom (NVOG).
- Controle en behandeling van bestaande hypertensie moet beginnen voor de conceptie en vermindert het risico van ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het is onzeker of dit vervolgens leidt tot minder pre-eclampsie, foetale groeivertraging, perinatale sterfte, vroeggeboorte, placentaloslatie of keizersneden. De groei van de foetus moet gemonitord worden (NVVC, NVOG).
- Pre-eclampsie en eclampsie bij de moeder geven een hoog risico voor de foetus op vroegtijdig overlijden of groeivertraging bij premature neonaten (NVOG, NVVC).
- Bij pre-eclampsie is nog niet bewezen dat antihypertensieve behandeling leidt tot een verbeterde uitkomst van de foetus (NVVC).

	Effect	Actie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum			26 oktober 2012
Kinderwens (vrouw)*	onbekend	ja	
Zwangerschap	ja	ja	
Borstvoeding	onbekend	ja	
Kinderwens (man)**	onbekend	nee	

* Kinderwens, gebruik van het middel door de vrouw

**Kinderwens, gebruik van het middel door de man