

# Voorschrijfpatronen voor, tijdens en na de zwangerschap voor chronische, incidentele en zwangerschapsgerelateerde medicatie in Nederland

J. Jentink, M.K. Bakker, F. Vroom, P.B. van den Berg, H.E.K. de Walle en L.T.W. de Jong-van den Berg

## Abstract

### Objective

To compare the prescription of drugs in women over a period from 2 years before until 3 months after pregnancy, regarding the type of drugs used and the foetal risk.

### Design

A cohort study based on pharmacy records of women giving birth to a child between 1994 and 2003.

### Methods

The study was performed with data from the InterAction database, containing prescription drug dispensing data from community pharmacies. The study population included 5412 women for whom complete pharmacy records were available. Drugs were classified into three categories: (1) drugs for chronic conditions, (2) drugs for occasional use and (3) drugs for pregnancy-related symptoms. Drugs were also classified according to the Australian classification system. The prescription rate was calculated as the number of women

per 100 women who received one or more prescriptions for a given drug within a specified time period.

### Results

About 79.1 % of the women received at least one prescription during pregnancy. The prescription rate for most drugs for chronic diseases and for occasional use decreased during pregnancy, whereas, as expected, the prescription rate for pregnancy-related drugs increased. During the first trimester of pregnancy, 1.7 % of all drugs prescribed for chronic conditions and 2.3 % of the occasional drugs were classified as harmful.

### Conclusion

The increase in prescription rate during pregnancy is caused by an increase in prescription rate of drugs for pregnancy-related symptoms. The prescription of harmful drugs is more commonly associated with drugs for occasional use rather than with drugs for chronic conditions. Therefore, a more cautious prescribing of drugs to healthy women in the fertile age is necessary.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(1):8-15*

*Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: Bakker MK, Jentink J, Vroom F, van den Berg PB, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW.*

*Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands.*

*BJOG. 2006;113:559-68.*

## Kernpunten

- Van 5412 vrouwen werd het geneesmiddelengebruik van twee jaar voor de zwangerschap tot drie maanden erna vergeleken met betrekking tot het soort geneesmiddel en het foetale risico.
- Tijdens de zwangerschap ontving 79,1 % van de vrouwen ten minste 1 geneesmiddel.
- De *prescription rate* van de meeste geneesmiddelen voor chronische ziekten en van de middelen voor incidenteel en kortdurend gebruik daalde tijdens de zwangerschap; daarentegen steeg de *prescription rate* bij zwangerschapsgerelateerde medicatie.
- De toename van de totale *prescription rate* tijdens de zwangerschap wordt veroorzaakt door een toename in de prescriptie van zwangerschapsgerelateerde medicatie.
- In het eerste trimester van de zwangerschap was 1,7 % van de medicatie voor chronische condities en 2,3 % van de medicatie voor incidenteel en kortdurend gebruik geclassificeerd als schadelijk.
- Artsen dienen alert te zijn bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan 'gezonde' vrouwen in de vruchtbare leeftijd en apothekers dienen alert te zijn bij de aflevering van medicatie aan deze groep vrouwen.

**K**ennis over teratogene risico's van geneesmiddelen is beperkt. Daarom is het belangrijk het geneesmiddelengebruik van zwangere vrouwen in de gaten te houden. Uit verschillende gepubliceerde studies blijkt dat 40 % tot bijna 100 % van de vrouwen minimaal één geneesmiddel gebruikt tijdens de zwangerschap [1, 2]. Onderlinge vergelijking van de studies is lastig door verschillen in studieopzet en gegevensverzameling: interviews of databases, receptgeneesmiddelen en/of zelfmedicatie (OTC). Wel werd in de meeste studies een toename gevonden van het geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap [2-7]. Geneesmiddelengebruik kan niet altijd worden voorkomen. Bij chronische ziekten als astma, diabetes mellitus of epilepsie kan medicatie essentieel zijn voor de gezondheid van moeder en kind en wegen de voordelen op tegen de eventuele teratogene risico's [8, 9]. Ook bij niet-chronische aandoeningen kan het 'noodzakelijk' zijn medicatie te gebruiken tijdens de zwangerschap.

In de meeste studies naar geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap is geen onderscheid gemaakt in chronische, incidentele of zwangerschapsgerelateerde medicatie. Dit kan een vertekend beeld geven. In deze studie hebben we dat onderscheid wel gemaakt. We vergelijken het geneesmiddelengebruik vóór, tijdens en na de zwangerschap in relatie tot de drie bovengenoemde medicatie-categorieën én in relatie tot de classificatie van teratogene risico's.

## Methoden

Er is gebruikgemaakt van de InterActie DataBank (IADB.nl). Hierin staat informatie over afgeleverde receptgeneesmiddelen van 50 openbare apotheken in Noord- en Oost-Nederland met gegevens van een populatie van ongeveer 500.000 mensen [10, 11]. Van elk recept is informatie beschikbaar over het geneesmiddel (naam en ATC-code [12]), de afleverdatum, de afgeleverde hoeveelheid, de voorgeschreven dosis en de voorschrijvend arts. De indicatie is onbekend. Elke patiënt heeft een uniek (anoniem) identificatienummer en geboortedatum en geslacht zijn bekend. Doordat veel Nederlanders meestal naar dezelfde apotheek gaan, zijn de medicatiegegevens van de meeste patiënten compleet [13]. Registratie in de IADB.nl hangt niet af van zorgverzekering en is representatief voor de algemene Nederlandse bevolking. In de IADB.nl ontbreken OTC-geneesmiddelen en geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens verblijf in het ziekenhuis.

Om de moeders te identificeren zijn in de database alle kinderen geselecteerd die geboren zijn van 1 januari 1994 t/m 31 december 2003. Bij elk kind in de IADB.nl werd volgens een gevalideerd algoritme [14] de moeder geïdentificeerd; aldus kon 65 % van de moeders geïdentificeerd worden. Aangezien alleen de geboortedatum van het kind bekend is, is de theoretische conceptiedatum berekend als de geboortedatum min 273 dagen. Van 1 januari 1994 t/m 31 december 2003 werden 10.261 vrouwen geïdentificeerd met 13.894 zwangerschappen. Om invloeden van voorgaande zwangerschappen uit te sluiten, is van elke vrouw de eerst geregistreerde zwangerschap gekozen waarvan we volledige informatie hadden over een periode van 2 jaar voor de theoretische conceptiedatum tot 3 maanden post partum. Aan de hand van deze inclusiecriteria werden 5501 vrouwen geïnccludeerd. Om misclassificatie van medicatiegebruik te voorkomen, zijn alle vrouwen geëxcludeerd die zwanger waren van een tweeling ( $n = 87$ ) of een drieling ( $n = 2$ ), omdat over het algemeen de zwangerschapsduur bij meerlingen korter is dan bij eenlingen. Voor de uiteindelijke analyses zijn 5412 zwangere vrouwen geïnccludeerd.

Voor de vergelijking van medicatiegebruik vóór, tijdens en ná de zwangerschap, hebben we de studieperiode onderverdeeld in 12 trimesters van 13 weken. De 12 trimesters zijn genummerd, zoals weergegeven in figuur 1.

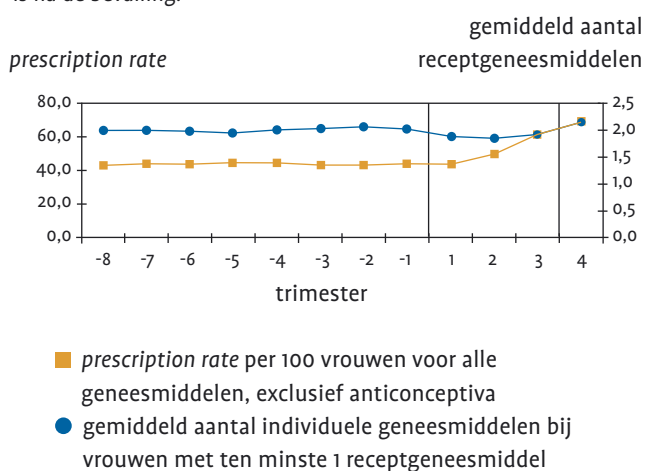
Medicatie die geregeld is voorgeschreven is ingedeeld in drie categorieën:

- 1 medicatie voor chronische aandoeningen;
- 2 medicatie voor incidenteel en kortdurend gebruik;
- 3 medicatie voor zwangerschapsgerelateerde symptomen.

Geneesmiddel(groep)en die ingedeeld zijn in bovenstaande categorieën, staan weergegeven in tabel 1. Daarnaast zijn de geneesmiddelen op basis van hun teratogene risico geclassificeerd volgens het Australische classificatiesysteem [15] (tabel 2). De risicocategorieën D en X zijn gecombineerd, omdat beide gecontraïndiceerd zijn

## Figuur 1

Prescription rate voor alle geneesmiddelen en gemiddeld aantal individuele geneesmiddelen (op ATC-code) bij vrouwen met ten minste 1 receptgeneesmiddel. De trimesters -8 tot -5 tonen het een-na-laatste jaar vóór de zwangerschap en de trimesters -4 tot -1 het laatste jaar vóór de zwangerschap. De periode tussen de stippellijnen (trimesters 1-3) geeft de zwangerschapsperiode weer en trimester 4 is na de bevalling.



tijdens de zwangerschap. Er was één geneesmiddel geclassificeerd als X (isotretinoïne, D10BA01). Ook de drie B-categorieën zijn samengevoegd. Geneesmiddelen die niet geclassificeerd waren, zijn geplaatst in de B-groep, aangezien de foetale risico's van deze middelen bij de mens nog onbekend zijn.

Per trimester hebben we voor iedere vrouw geteld hoeveel geneesmiddelen zijn afgeleverd, waarbij anticonceptie werd geëxcludeerd. Wanneer twee recepten voor eenzelfde geneesmiddel binnen één trimester zijn afgeleverd, telt dit één keer mee. Ook geneesmiddelen die meegegeven zijn voor een langere periode, zijn alleen geteld in het trimester waarin ze zijn afgeleverd. Het gebruik is uitgedrukt als *prescription rate*; dat is het aantal vrouwen per honderd die in de aangegeven periode minstens één receptgeneesmiddel hebben afgehaald van de in tabel 1 gecategoriseerde geneesmiddel(groep)en. De statistische analyses van het aantal afgeleverde recepten gedurende de studieperiode zijn uitgevoerd in SPSS 12.0.2 for Windows (SPSS, Chicago, Verenigde Staten), gebruikmakend van de Chi-kwadraat-test voor trend.

## Resultaten

De gemiddelde leeftijd van de 5412 geïnccludeerde moeders was 29,6 jaar bij de geboorte van hun kind. Gedurende de drie jaar durende studieperiode zijn 865 verschillende geneesmiddelen (gebaseerd op volledige ATC-code) afgeleverd aan de studiepopula-

**Tabel 1**

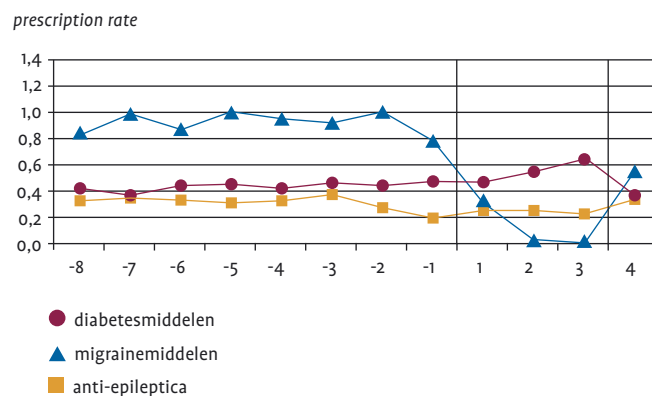
Indeling van geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen geïnccludeerd in deze studie, op basis van ATC-code

Categorie	ATC-code <sup>□</sup>
<b>Categorie I: medicatie voor chronische condities</b>	
Diabetesmiddelen	A10
Dermatologische corticosteroïden	D07
Corticosteroïden voor systemisch gebruik	H02
Schildkliermiddelen	H03
Anti-inflammatoire en antireumatische middelen	M01
Migrainemiddelen	N02C
Anti-epileptica	N03A
Antipsychotica	N05A, excl. N05AB04
Antidepressiva	N06A
Middelen bij astma/COPD	R03
<b>Categorie II: medicatie voor incidenteel en kortdurend gebruik</b>	
Middelen bij functionele darmstoornissen	A03, excl. A03FA01
Antidiarrhoïca, anti-inflammatoire/antimicrobiële darmmiddelen	A07
Antimycotica voor dermatologisch gebruik	D01
Emollientia en protectiva	D02
Antimicrobiële middelen voor dermatologisch gebruik	D06
Acnepreparaten	D10
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik	J01
Analgetica en antipyretica	N02B
Anxiolytica	N05B
Hypnotica en sedativa	N05C
Antiparasitica, insecticiden, insectenwerende middelen	P
Antihistaminica voor systemisch gebruik	R06, excl. R06AD en R06AE
Middelen voor oor, oog, neus en keel	S02, S03, S01, R01, R02A, R05
<b>Categorie III: zwangerschapsgelateerde medicatie</b>	
Antacida	A02A
Anti-emetica	A03FA01, A04A, N05AB04, R06AD, R06AE
Laxantia	A06
IJzerpreparaten	B03A
Foliumzuur en derivaten	B03B
Gynaecologische antimicrobiële middelen	G01
Gonadotrofinen en andere ovulatiestimulerende middelen	G03G

<sup>□</sup> Elke ATC-code kan maar in één categorie voorkomen.

**Figuur 2**

Voorschrijfpatronen van enkele geneesmiddelen voor chronische condities in de periode van 2 jaar voor de conceptie tot 3 maanden post partum. De punten geven de *prescription rate* van een specifieke geneesmiddelgroep weer per trimester. De periode tussen de stippelijnen is de zwangerschapsperiode. De indeling van de geneesmiddelgroepen is overeenkomstig tabel 1: diabetesmiddelen (A10), migrainemiddelen (N02C) en anti-epileptica (N03A).



tie. Tijdens de zwangerschapsperiode waren dit 470 verschillende middelen. Gedurende de studieperiode van drie jaar ontvingen 5236 vrouwen (96,7 %) minimaal één geneesmiddel; tijdens de zwangerschap waren dit 4280 vrouwen (79,1 %). In figuur 1 is per trimester weergegeven hoeveel procent van de vrouwen geneesmiddelen kregen (exclusief anticonceptie). Het percentage (43 %) is redelijk constant in de twee jaar vóór de zwangerschap. Gemiddeld kreeg een vrouw twee (spreiding 1-17) verschillende middelen per trimester. Het percentage vrouwen met geneesmiddelen nam toe van 43,6 in het eerste trimester naar 49,3 en 60,8 in respectievelijk het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap was het gemiddelde aantal verschillende geneesmiddelen per vrouw ongeveer gelijk aan dat vóór de zwangerschap. De geneesmiddelen die gecategoriseerd zijn in tabel 1 omvatten 57,3 % van alle geneesmiddelen en 81,9 % van alle afleveringen over de gehele studieperiode. In de zwangerschapsperiode is dit respectievelijk 65,7 en 89,1 %.

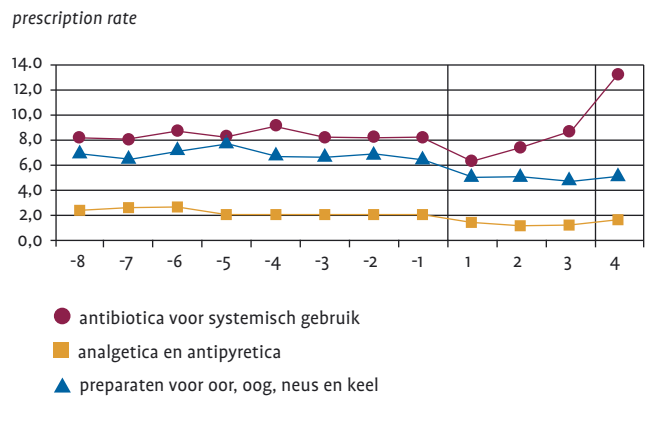
De percentages vrouwen die ten minste één geneesmiddel van tabel 1 gebruikten, zijn weergegeven in bijlage A. In de figuren 2-4 zijn de percentages vrouwen voor verschillende geneesmiddel(groep)en uit de drie medicatiecategorieën grafisch weergegeven.

In de medicatie voor chronische condities (figuur 2) is een duidelijke daling te zien in de *prescription rate* voor migrainemedicatie (N02C). Ook de antidepressiva en antipsychotica (N06A, N05A) en de ontstekingsremmers en antirheumatica (M01) dalen tijdens de zwangerschap (bijlage A). De *prescription rate* voor anti-epileptica (N03A) en astma/COPD-middelen (R03) lijkt nagenoeg gelijk te blijven. Bij diabetesmiddelen (A10) is een toename te zien, maar die is niet statistisch significant.

De *prescription rate* van medicatie voor incidenteel of kortdurend gebruik (figuur 3 en bijlage A) laat over het algemeen een daling zien

### Figuur 3

Voorschrijfpatronen van enkele geneesmiddelen voor incidenteel en kortdurend gebruik in de periode van 2 jaar voor de conceptie tot 3 maanden post partum. De punten geven de *prescription rate* van een specifieke geneesmiddelgroep weer per trimester. De periode tussen de stippelijnen is de zwangerschapsperiode. De indeling van de geneesmiddelgroepen is overeenkomstig tabel 1: antibiotica voor systemisch gebruik (J01), analgetica en antipyretica (N02B) en preparaten voor oor, oog, neus en keel (S02, S03, S01, R01, R02A, R05).



tijdens de zwangerschap, gevolgd door een stijging na de bevalling. Het gebruik van antibiotica (J01) vertoont een afname in het eerste trimester, maar in het tweede en derde trimester nam het gebruik weer toe. Het gebruik van antihistaminica voor systemisch gebruik (R06) ligt lager tijdens de zwangerschap. Voor analgetica (N02B), hypnotica en anxiolytica (N05C, N05B) en voor oor-, oog-, neus- en keelmiddelen (S02, S03, S01, R01, R02A, R05) is gedurende de gehele studieperiode een (lichte) afname te zien, maar de *prescription rate* van deze middelen was constant gedurende de zwangerschapsperiode.

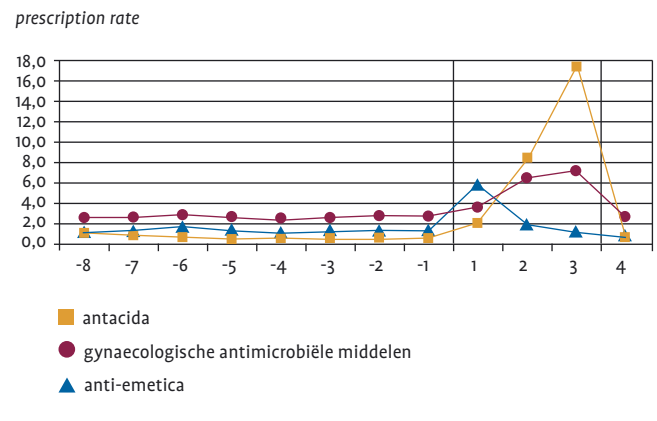
Zoals verwacht neemt de *prescription rate* van zwangerschapsgelateerde medicatie toe rondom de zwangerschap, zoals figuur 4 fraai illustreert. Het gebruik van ovulatiestimulerende middelen had een piek van 4,2 per 100 vrouwen net voor de zwangerschap. Bij foliumzuur en derivaten (B03B) en bij anti-emetica (A03FA01, A04A, R06AE) was de *prescription rate* het hoogst gedurende het eerste trimester, maar bij ijzerpreparaten (B03A), antacida (A02A) en gynaecologische antimicrobiële middelen (G01) viel de top in het derde trimester van de zwangerschap. De *prescription rate* van laxantia (A06) was het hoogst ná de zwangerschap.

In de figuren 5-7 is weergegeven hoe de geneesmiddelen (alleen de groepen uit tabel 1) zijn verdeeld over de vier klassen voor foetaal risico. De corresponderende aantallen zijn weergegeven in bijlage B. Ook hier is tijdens de zwangerschap een duidelijke daling te zien in het gebruik van chronische medicatie (figuur 5, lijn) en van medicatie voor incidenteel en kortdurend gebruik (figuur 6, lijn), tegen een sterke toename van zwangerschapsgelateerde medicatie (figuur 7, lijn).

Als de drie categorieën samen worden genomen was 81,7 % van de tijdens de zwangerschap afgeleverde recepten geïnclassificeerd als A (veilig), 10,9 % als B (onbekend), 6,3 % als C (potentieel schadelijk)

### Figuur 4

Voorschrijfpatronen van enkele geneesmiddelen voor zwangerschapsgelateerde symptomen in de periode van 2 jaar voor de conceptie tot 3 maanden post partum. De punten geven de *prescription rate* van een specifieke geneesmiddelgroep weer per trimester. De periode tussen de stippelijnen is de zwangerschapsperiode. De indeling van de geneesmiddelgroepen is overeenkomstig tabel 1: antacida (A02A), gynaecologische antimicrobiële middelen (G01) en anti-emetica (A03FA01, A04A, N05AB04, R06AD, R06AE).



en 1,1 % als D/X (schadelijk voor de foetus). Als alleen gekeken wordt naar het eerste trimester waren deze percentages respectievelijk 70,9, 16,5, 10,2 en 2,4. Binnen de drie categorieën waren behoorlijke verschillen zichtbaar.

Van de geneesmiddelen voor chronische condities was in het eerste trimester 50,4 % geïnclassificeerd als A, 30,8 % als C en 1,7 % als D/X. Het aandeel klasse-A-geneesmiddelen steeg tot 67 % in het derde trimester; het aandeel klasse-C-middelen daalde tot beneden 15 % en het aandeel met classificatie D/X bleef nagenoeg gelijk (1,9 %) in het derde trimester. In de lactatieperiode steeg het gebruik van (potentieel) schadelijke geneesmiddelen tot 45 % (figuur 5).

Van de geneesmiddelen voor incidenteel en kortdurend gebruik was in het eerste trimester 60,8 % geïnclassificeerd als A, 7,8 % als C en 2,3 % als D/X. In het tweede en derde trimester steeg het aandeel van de geneesmiddelen die geïnclassificeerd waren als A tot boven 70 %. Het aandeel schadelijke geneesmiddelen daalde in het derde trimester tot 0,4 % (figuur 6).

De meeste geneesmiddelen voor zwangerschapsgelateerde symptomen tijdens het eerste trimester waren geïnclassificeerd als A, 2,1 % geïnclassificeerd als C en 2,9 % als D/X. In het tweede en derde trimester was 97,6 % van de afgeleverde geneesmiddelen voor deze categorie van klasse A, 1 % van klasse C en 0,2 % van klasse D/X (figuur 7).

### Beschouwing

Er is een duidelijke verandering zichtbaar in de aflevering van receptgeneesmiddelen aan vrouwen rondom de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap worden minder geneesmiddelen gebruikt voor chronische condities en voor incidenteel en kortdurend gebruik. Daarentegen stijgt het aantal recepten voor zwangerschapsgelateerde geneesmiddelen. In alle drie categorieën is het aandeel van

**Tabel 2**

Risicoclassificatie gebaseerd op de Australische risicoclassificatie [15] en zoals gebruikt in deze studie

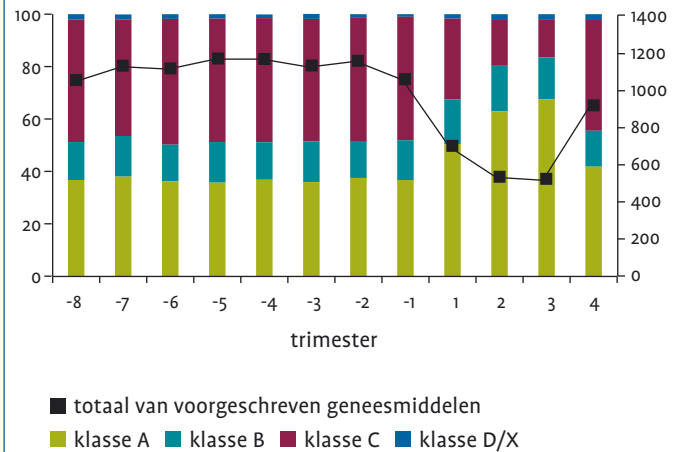
Klasse	Beschrijving	Foetale risicoclassificatie in deze studie
A	Medicatie geslikt door een groot aantal zwangeren en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zonder enig bewijs van toename in het risico op aangeboren afwijkingen of andere directe of indirecte schadelijke effecten op de foetus	Veilig
B	Medicatie geslikt door een kleine groep zwangeren en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zonder toename in het vóórkomen van aangeboren afwijkingen of andere directe of indirecte schadelijke effecten op de foetus. Dierstudies hebben geen verhoogde risico's op de foetus gevonden of dierstudies hebben verhoogde risico's gevonden maar er is geen bewijs voor deze effecten bij mensen	Onbekend
C	Medicatie die, op basis van farmacologische eigenschappen, schadelijke effecten heeft veroorzaakt of waarvan deze effecten worden verwacht op de menselijke foetus zonder aangeboren afwijkingen. Deze effecten kunnen reversibel zijn	Potentieel schadelijk
D/X	Medicatie die een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen of andere irreversibele schade veroorzaakt of wordt verwacht te veroorzaken. Deze middelen hebben soms ook ongewenste farmacologische effecten	Schadelijk

'veilig' geïnclassificeerde geneesmiddelen groter tijdens de zwangerschap dan in de periode ervoor.

Gedurende de studieperiode van drie jaar werd door 97 van elke 100 vrouwen minimaal 1 receptgeneesmiddel afgehaald. Dit hoge aandeel is misschien voor een deel te verklaren doordat vrouwen pas in de database komen wanneer ze minimaal 1 keer bij een apotheek zijn geweest om een receptgeneesmiddel op te halen (vanaf 1 januari 1994). Toch staat het grootste deel van de vrouwen geregistreerd bij een apotheek, omdat 70 % gedurende een bepaalde periode vóór de eerste zwangerschap aan de pil is. In de studie kreeg 79 % minimaal 1 geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Dit aandeel is iets hoger

**Figuur 5**

Totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen voor chronische condities (alleen de geneesmiddelen die volgens tabel 1 zijn geïnclassificeerd als geneesmiddel voor chronische condities zijn opgenomen) per trimester en de verdeling van deze prescripties over risicoklassen volgens de foetale risicoclassificatie.

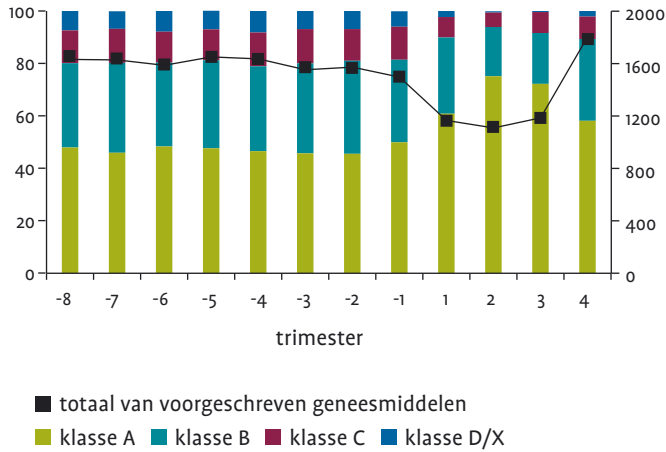


dan het percentage dat is gevonden in een Nederlandse cohortstudie van vrouwen met laagrisicozwangerschappen (76,5 % vertelde de gynaecoloog en 57,4 % vertelde de verloskundige dat zij geneesmiddelen hadden gebruikt), maar in deze studie waren ijzersupplementen geëxcludeerd [16].

De *prescription rate* tijdens de zwangerschap is hoog in deze studie in vergelijking met database-studies uit Denemarken (44,2 %, vitamines en ijzer geëxcludeerd) [1], Finland (46,2 %) [17] en de Verenigde Staten (64 %, vitamines en mineralen geëxcludeerd) [18]. Hogere *prescription rates* tijdens de zwangerschap zijn gevonden in studies in Zuidwest-Frankrijk (99 %, inclusief vitamines en ijzer) [2] en in Duitsland (96,4 en 85,2 % respectievelijk in- en exclusief vitamines) [4]. Voor het uiteenlopen van de *prescription rates* kunnen verschillende redenen gegeven worden. De Deense database registreert alleen geneesmiddelen die worden vergoed; hierdoor zijn benzodiazepinen, veel analgetica en antacida niet meegenomen. Naast beperkingen in de verschillende databases verklaren culturele verschillen in voorschrijven wellicht een deel van het verschil. Behalve bij diabetesmiddelen was de *prescription rate* van de meeste geneesmiddelen voor chronische condities verminderd tijdens de zwangerschap. In het trimester na de zwangerschap steeg het gebruik van de meeste geneesmiddelen in deze categorie weer, maar vaak niet tot het niveau van voor de zwangerschap. De lagere *prescription rate* kort na de zwangerschap komt waarschijnlijk door het geven van borstvoeding. Bij sommige geneesmiddelgroepen – zoals anti-epileptica, antidepressiva en antipsychotica – daalt het gebruik al voor het begin van de zwangerschap. Het lijkt dat deze vrouwen de zwangerschap hadden gepland en uit voorzorg zijn gestopt, omdat de veiligheid van deze middelen niet vaststaat. Verschillende studies hebben het gebruik van deze groepen middelen geassocieerd met negatieve zwangerschapuitkomsten

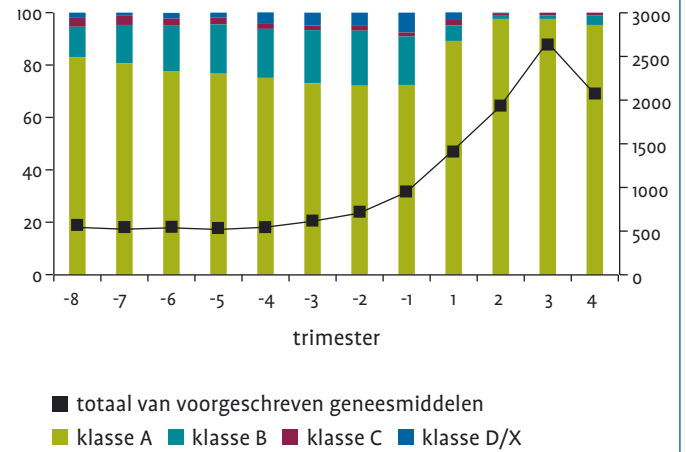
### Figuur 6

Totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen voor incidenteel en kortdurend gebruik (alleen de geneesmiddelen die volgens tabel 1 zijn geclassificeerd als geneesmiddel voor incidenteel en kortdurend gebruik zijn opgenomen) per trimester en de verdeling van deze prescripties over risicoklassen volgens de foetale risicoclassificatie.



### Figuur 7

Totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen voor zwangerschapsgerelateerde symptomen (alleen de geneesmiddelen die volgens tabel 1 zijn geclassificeerd als geneesmiddel voor zwangerschapsgerelateerde symptomen zijn opgenomen) per trimester en de verdeling van deze prescripties over risicoklassen volgens de foetale risicoclassificatie.



[19-25]. Met de in de database beschikbare informatie is het onmogelijk te bepalen of de afname in gebruik komt vanuit de voorschrijver of vanuit de vrouw zelf. Niet alleen de reden van voorschrijven is onbekend, maar ook bijwerkingen en redenen om de medicatie te stoppen zijn niet geregistreerd.

De *prescription rate* voor migrainemiddelen daalt in het tweede en derde trimester, wat kan wijzen op minder migraineaanvallen tijdens de zwangerschap of op alternatieve therapie (bedrust, paracetamol). Ook ontstekingsremmers en antirheumica werden weinig voorgeschreven tijdens de zwangerschap. Hiervoor zijn ook twee redenen: het gebruik van deze middelen is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en bovendien is bij sommige vrouwen de ziekte minder actief [26, 27].

De *prescription rate* van de meeste geneesmiddelen voor incidenteel en kortdurend gebruik ligt lager tijdens de zwangerschap. De stijging van het aantal gebruikers van antibiotica in het tweede en derde trimester is te verklaren door urineweginfecties, een veelvoorkomende complicatie in de zwangerschap, waarvoor behandeling nodig is. Het hoge gebruik van antibiotica na de zwangerschap werd waarschijnlijk veroorzaakt door borst- en uterusontstekingen. Het aandeel klasse-A-geneesmiddelen dat is voorgeschreven tijdens de zwangerschap, is lager dan het percentage gevonden in een eerdere studie met gegevens van de IADB.nl (81,7 tegen 86 %) [6]. Dit verschil kan worden verklaard doordat wij ons hebben beperkt tot geneesmiddelen die waren ingedeeld in de drie categorieën (65,7 % van alle geneesmiddelen). In de vorige studie op basis van de IADB waren alle geneesmiddelen geïncludeerd. Het aandeel klasse-A-middelen ligt in onze studie veel hoger dan het percentage dat is gevonden in een Deense studie: 40,9 % van alle voorschriften tijdens de zwangerschap was daar geclassificeerd als veilig (A) [28]. Van alle in het eerste trimester afgeleverde geneesmiddelen behoort

2,4 % tot klasse D/X. Het betrof ovulatiestimulerende geneesmiddelen (categorie zwangerschapsgerelateerde symptomen), anti-epileptica (categorie chronische condities) en de antibiotica doxycycline en tetracycline (categorie incidenteel en kortdurend gebruik). Een sterk punt van onze studie is dat van alle geïncludeerde vrouwen de complete apotheekgegevens beschikbaar zijn van twee jaar vóór de zwangerschap tot drie maanden post partum. Doordat we hebben gekozen voor een cohortopzet waarbij het geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap werd vergeleken met het gebruik van dezelfde populatie vóór de zwangerschap, is selectiebias geminimaliseerd. In sommige geneesmiddelengebruikersstudies wordt het gebruik door zwangeren vergeleken met een groep niet-zwangeren van dezelfde leeftijd. Hierdoor kan bias optreden doordat beide groepen verschillen in medicatiegebruik in eenzelfde situatie. Een Finse studie liet zien dat niet-zwangere vrouwen gemiddeld vaker lijden aan chronische ziekten als epilepsie, reuma, diabetes mellitus, hypertensie, ulceratieve colitis, psychosen en mentale stoornissen dan zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd [17]. Door de indeling in de drie indicatiecategorieën hebben wij kunnen laten zien dat de toename van het totale aantal voorschriften tijdens de zwangerschap verklaard kan worden door het gebruik van geneesmiddelen die gerelateerd zijn aan zwangerschapssymptomen. De meeste andere studies die het geneesmiddelengebruik van zwangere vrouwen in kaart brengen, hebben geen onderscheid gemaakt naar indicatie.

Ondanks dat de studie is gebaseerd op een population-based database, zijn alleen vrouwen geïncludeerd met een levendgeboren kind. Vrouwen met een spontane of geïnduceerde abortus en vrouwen met een doodgeboren kind of een kind dat niet overleeft tot het eerste receptgeneesmiddel wordt afgehaald, zijn niet geïncludeerd.

Aangezien er geen informatie is over de duur van de zwangerschap, is het moment van conceptie geschat op 273 dagen (39 weken) voor de geboorte. Het gebruik van een standaard zwangerschapsduur, meestal 270 dagen, is gebruikelijk in studies die gearchiveerde gegevens gebruiken [4, 17, 18]. Een recentelijk gepubliceerde studie liet zien dat het gebruik van databases kan resulteren in een kleine misclassificatie. Dit geldt vooral voor geneesmiddelen die in de praktijk net voor de conceptie zijn gebruikt. Bij een korte zwangerschapsduur valt het gebruik van deze middelen in het eerste trimester [29].

Het gebruik van databases zonder exacte zwangerschapsduur is volgens ons zeer nuttig bij onderzoek naar voorschrijfpatronen bij reproductie. Daarentegen voldoen dergelijke databases niet bij risico-evaluatie van geneesmiddelengebruik op geboorte-uitkomst; hiervoor is aanvullende informatie noodzakelijk.

In het eerste trimester van de zwangerschap werden in onze studie nog ovulatiestimulerende middelen afgeleverd; dit kan duiden op misclassificatie. Het afhalen van andere schadelijke geneesmiddelen kan ook worden verklaard door onwetendheid. Ondanks dat ongeveer 85 % van de zwangerschappen in Nederland gepland is, herkennen de meeste vrouwen de zwangerschap pas drie weken na de conceptie en kunnen ze dus onbewust hun geneesmiddelen hebben gecontinueerd in de vroege zwangerschap.

De *prescription rate*, zoals steeds weergegeven in deze studie, geeft het voorschrijfgedrag van artsen weer en kan niet rechtstreeks worden vertaald in blootstelling. Geneesmiddelen die voor een lange periode zijn voorgeschreven, kunnen leiden tot onderschatting van de blootstelling in de volgende trimesters. Daarnaast worden niet alle afgehaalde receptgeneesmiddelen daadwerkelijk gebruikt, zeker niet tijdens de zwangerschap. Uit een Deense studie blijkt dat slechts 43 % van alle aan zwangeren afgeleverde geneesmiddelen ook echt is geslikt. De therapietrouw was hoog bij medicatie voor chronische ziekten, maar laag voor geneesmiddelen voor lokaal en/of tijdelijk gebruik [30].

In de database ontbreken zelfmedicatie en geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens verblijf in het ziekenhuis. Hierdoor kan voor sommige geneesmiddelen de blootstelling onderschat zijn. Er worden bijvoorbeeld per 100 vrouwen slechts ongeveer 1,5 analgetica en antipyretica afgeleverd tijdens de zwangerschap. Het gebruik van analgetica ligt waarschijnlijk veel hoger door zelfmedicatie. In een recente studie in de Verenigde Staten werden gegevens uit twee case-control-studies over geneesmiddelengebruik van de moeder geëvalueerd. Hieruit bleek dat 65 % van de moeders ergens in de zwangerschap paracetamol had gebruikt [31]. Onderschattingen zijn ook te verwachten bij de vrij verkrijgbare zwangerschapsgerelateerde middelen: foliumzuur, antacida, laxantia en sommige anti-emetica. Bepaalde geneesmiddelen die zijn afgeleverd aan de studipopulatie, zijn niet ingedeeld in de drie categorieën en dus niet meegenomen in de studie. Toch denken wij dat de resultaten een representatief beeld geven van de geneesmiddelen die gebruikt worden door zwangere vrouwen. Bijna 90 % van alle geneesmiddelen die werden afgehaald tijdens de zwangerschap waren ingedeeld in de drie groepen. De overige middelen werden maar zelden voorgeschreven. Het gebruik van populatiebrede databases is van belang om problemen te onderkennen die ontstaan door geneesmiddelengebruik van de moeder. Doordat moeders en kinderen zijn gekoppeld,

kan onderzocht worden of bepaald geneesmiddelengebruik van de moeder leidt tot een specifiek geneesmiddelengebruik van het kind. In een cohortstudie in Zuidwest-Engeland is het veelvuldig gebruik van paracetamol gerelateerd aan een vergrote kans op een piepende ademhaling bij het nageslacht tussen 30 en 42 maanden [32]. Op deze manier kunnen de langetermijneffecten van geneesmiddelen worden onderzocht.

Op basis van deze studie, gebaseerd op een database, kunnen we zeggen dat de meerderheid van de Nederlandse vrouwen geneesmiddelen gebruikt tijdens de zwangerschap. De stijging in het totale aantal voorschriften tijdens de zwangerschap wordt veroorzaakt door toename van het gebruik van geneesmiddelen voor zwangerschapsgerelateerde symptomen. Het gebruik van geneesmiddelen voor chronische condities en van medicatie voor incidenteel en kortdurend gebruik neemt juist af tijdens de zwangerschap – evenals het gebruik van geneesmiddelen die geclassificeerd zijn als schadelijk. Toch is nog 2,3 % van de geneesmiddelen voor incidenteel en kortdurend gebruik die zijn afgeleverd in het eerste trimester, geclassificeerd als schadelijk voor de foetus. De resultaten van deze studie pleiten voor betere monitoring van geneesmiddelengebruik door (gezonde) vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bovendien moet bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan deze groep zo veel mogelijk worden vermeden schadelijke geneesmiddelen voor te schrijven. Hierin kan een taak liggen voor de apotheker bij het farmacotherapeutisch (transmuraal) overleg.

J. Jentink, F. Vroom, P.B. van den Berg en L.T.W. de Jong-van den Berg: Afdeling Sociale Farmacie, Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Groningen University Institute for Drug Exploration, Rijksuniversiteit Groningen.

M.K. Bakker en H.E.K. de Walle: EUROCAT Noord Nederland, Afdeling Medische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie: prof. dr. L.T.W. de Jong-van den Berg, L.T.W.de.Jong-van.den.Berg@rug.nl.

## BIJLAGEN

Zie voor de bijlagen A en B de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## LITERATUUR

- 1 Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:139-44.
- 2 Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000;356:1735-6.
- 3 Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:323-8.
- 4 Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:659-66.
- 5 Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Jacobsen G. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. *Nor J Epidemiol.* 2001;11:97-103.
- 6 Schirm E, Meijer WM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in The Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114:182-8.
- 7 de Jong-van den Berg LT, van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Investigating drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. *Pharm Weekbl Sci.* 1991;13:32-8.
- 8 Wiebe S. Managing women with epilepsy. Guideline producers now need to pay attention to implementation. *BMJ.* 2000;320:3-4.
- 9 Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, red. *Maternal-fetal medicine.* Philadelphia: Saunders; 1999. p. 964-95.

- 10 Tobi H, van den Berg PB, De Jong-van den Berg LTW. The Interaction Database: synergy of science and practice in pharmacy. In: Brause RW, Hanisch E, red. Medical data analysis. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 206-11.
- 11 Schirm E, Monster TB, de Vries R, et al. How to estimate the population that is covered by community pharmacies? An evaluation of two methods using drug utilisation information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:173-9.
- 12 ATC/DDD Index 2004. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology; 2004. [www.whocc.no/atcddd/]. Geraadpleegd 2 december 2004.
- 13 Leufkens HGM, Urquhart J. Automated pharmacy record linkage in the Netherlands. In: Strom BL, red. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons; 2000. p. 347-60.
- 14 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Identifying parents in pharmacy data: a tool for the continuous monitoring of drug exposure to unborn children. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:737-41.
- 15 Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4de ed. Symonston: Australian Drug Evaluation Committee; 1999. [www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm] Geraadpleegd 12 januari 2003.
- 16 de Jong PC, Nijdam WS, Zielhuis GA, Eskes TK. Medication during low-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;41:191-6.
- 17 Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation—a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:127-33.
- 18 Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:398-407.
- 19 Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:932-6.
- 20 Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry.* 2002;159:2055-61.
- 21 Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:117-24.
- 22 Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology.* 2003;60:575-9.
- 23 Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1324-33.
- 24 Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs.* 2000;2:83-9.
- 25 Koren G, Matsui D, Einarson A, et al. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMJA.* 2005;172:1457.
- 26 Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy—pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol.* 2002;9:155-60.
- 27 Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
- 28 Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg, et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. *The Euromap Group. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:686-92.
- 29 Raebel MA, Ellis JL, Andrade SE. Evaluation of gestational age and admission date assumptions used to determine prenatal drug exposure from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:829-36.
- 30 Olesen C, Sondergaard C, Thrane N, et al. Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology.* 2001;12:497-501.
- 31 Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:771-7.
- 32 Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* 2002;57:958-63.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Van alles mis met inhalatiecorticosteroiden voor kinderen

Wilma Denneboom

De behandeling van astma op kinderleeftijd bestaat onder andere uit preventie met behulp van inhalatiecorticosteroiden (ICS). Bij vroegtijdig stoppen of bij gebruik van te lage doseringen ICS kunnen symptomen terugkeren en kan schade aan het longweefsel ontstaan. Langdurig gebruik van ICS in hoge doseringen kan daarentegen leiden tot (dosisgerelateerde) bijwerkingen. Schirm e.a. beschrijven een studie waarin gekeken is naar dosering en gebruiksduur van ICS bij 2514 Nederlandse kinderen van 0-12 jaar. De studie is uitgevoerd in een database met apotheek-aflevergegevens (de InterActie-database). Er werd gekeken welke ICS gebruikt werden en hoeveel kinderen voor de eerste keer een ICS kregen; ook de gemiddelde dosering per leeftijdsgroep (voor starters en prevalentie gebruikers) werd bepaald. Dit werd vergeleken met de doseringen zoals deze geadviseerd worden in de NHG-standaard. Als laatste werd voor alle starters gekeken hoe lang ze de ICS bleven gebruiken.

In het onderzoek werd gevonden dat 43 % van de kinderen startte met een dosering < 50 % van de aanbevolen dosering, dat 8 % van de kinderen startte met een dosering > 200 % van de aanbevolen dosering, en dat slechts 8 % van de starters de ICS een jaar lang

continu gebruikte. De auteurs concluderen dat de ICS-doseringen voor veel kinderen afwijken van de doseringen zoals weergegeven in de richtlijnen; hierbij kwamen lagere doseringen veel vaker voor dan hogere doseringen. Verder krijgt minder dan 10 % van de starters de ICS langdurig voorgeschreven.

Alhoewel er onderzoeken zijn die bewijzen dat ICS in de aanbevolen doseringen veilig te gebruiken zijn, worden ICS in lage doseringen voorgeschreven. Hier lijkt de angst voor bijwerkingen toch nog een rol te spelen.

Schirm E, de Vries TW, Tobi H, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Prescribed doses of inhaled steroids in Dutch children: too little or too much, for too short a time. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(4):383-90.