

GASTRO-OESOFAGEALE REFLUXZIEKTE IN DE ZWANGERSCHAP

Versie 1.0

Discipline
Verantwoording

Monodisciplinair
NVOG

Omschrijving van het probleem

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) is gedefinieerd als het optreden van dyspeptische klachten, al of niet met beschadiging van de slokdarmmucosa, ten gevolge van het terugstromen van maaginhoud in de slokdarm. In de dagelijkse praktijk wordt het gebruik van H²-receptorantagonisten en protonpompremmers in de graviditeit voorzichtigheidshalve ontraden. Refluxklachten kunnen echter zeer ernstig zijn. Daarom kan de vraag worden gesteld of deze effectieve middelen, in ernstige gevallen, toch niet tijdens de zwangerschap kunnen worden gebruikt.

In deze richtlijn worden de indicaties omschreven voor de medicamenteuze behandeling van zowel pre-existente als de novo ontstane GORZ.

Daarnaast wordt geadviseerd in de keuze van de meest geschikte middelen voor verantwoord gebruik.

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Prevalentie en etiologie van GORZ

Typische refluxklachten zijn zuurbranden en (zure) regurgitatie.

Hierbij kunnen andere refluxklachten voorkomen, zoals opboeren, pijn op de borst, dysfagie, odynofagie, heesheid en hoesten. In de westerse wereld komt zuurbranden vaak voor. In de gehele populatie zou 10% dagelijks zuurbranden ervaren¹. Tijdens de zwangerschap is deze prevalentie nog veel hoger en zij neemt in het beloop de graviditeit verder toe. In het derde trimester heeft 80% van de zwangeren last van zuurbranden².

Het is van belang onderscheid te maken tussen patiënten met pre-existente GORZ die zwanger worden, en vrouwen die tijdens de zwangerschap last krijgen van refluxklachten. Bij deze laatste groep zullen de klachten na het einde van de zwangerschap weer snel verdwijnen. Er zijn geen aanwijzingen dat refluxklachten tijdens de zwangerschap predisponeren tot het ontwikkelen van GORZ later, maar er is wel een neiging tot herhaling in een volgende zwangerschap³.

Tijdens de zwangerschap zijn meerdere factoren verantwoordelijk voor de toename van regurgitatie van maaginhoud naar de slokdarm.

Relaxatie van glad spierweefsel verlaagt de druk van de onderste slokdarmsfincter en vertraagt de maaglediging. Verantwoordelijk voor deze hypotonie is vermoedelijk progesteron, dat tijdens de zwangerschap in toenemende mate door de placenta wordt gemaakt. De hierdoor vertraagde motoriek geeft de bekende neiging tot obstipatie en daarmee een toegenomen kans op reflux³. Ten slotte is de mechanische verhoging van de intra-abdominale druk, veroorzaakt door de sterke groei van de uterus, een extra factor voor het ontstaan van reflux.

Naast dieet- en houdingsadviezen kunnen antacida of mucoprotectiva worden voorgeschreven.

Maagzuursecretieremmende medicamenten kunnen worden overwogen bij persisterende of ernstige klachten.

Het is belangrijk om bij de bespreking van mogelijke schadelijke effecten van geneesmiddelen tijdens graviditeit en lactatie onderscheid te maken tussen verschillende tijdsperioden. Vanaf de conceptie tot 12 weken amenorroe (het eerste trimester) vindt de organogenese plaats; in deze periode zijn de teratogene invloeden het grootst. In de periode daarna (het tweede en derde trimester) vindt voornamelijk groei plaats. Ook in de lactatieperiode kunnen door de moeder gebruikte geneesmiddelen bij het kind terechtkomen.

Diagnostiek

De diagnose GORZ in de zwangerschap wordt gesteld door de anamnese van typische refluxklachten (zuurbranden en (zure) regurgitatie). Voor het stellen van de diagnose is een gastroscopie niet nodig.

Wanneer dit onderzoek bij persisterende of atypische klachten of op andere klinische gronden noodzakelijk is, kan het evenwel zonder bezwaar worden uitgevoerd⁴.

Literatuur over relevante maagmiddelen in de zwangerschap

Voor de behandeling van refluxklachten staan twee groepen medicamenten ter beschikking: de antacida en mucoprotectiva enerzijds, en de maagzuursecretieremmers, waaronder de histamine-2-receptorantagonisten (H²RA) en de protonpompremmers (PPI) anderzijds.

Antacida en mucoprotectiva

Antacida neutraliseren de zure maaginhoud. Ze bevatten verbindingen van aluminium, magnesium of calcium. Van de aluminiumzouten wordt 10-30% geresorbeerd, van de magnesiumzouten 5-10%, en van calciumcarbonaat 15-30%. In verband met mogelijke neurotoxiciteit van het lichaamsvreemde aluminium gaat in de zwangerschap de voorkeur uit naar antacida die slechts calcium en magnesium bevatten zoals calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaat (Rennie®)¹⁵. Sucralfaat (Ulcogant®) is een mucoprotectivum en bevat een stabiele verbinding van aluminium en sacharine waarbij aluminium niet wordt geresorbeerd. Daarom gaat in de zwangerschap op theoretische gronden de voorkeur uit naar het gebruik van bovengenoemde middelen. Zowel antacida als sucralfaat worden, in de normale dosering, als veilig beschouwd tijdens de gehele zwangerschap en lactatieperiode en genieten daarom altijd de voorkeur⁵.

H²-receptorantagonisten

Van de H²-receptorantagonisten zijn cimetidine (Tagamet®) en ranitidine (Zantac®) het beste onderzocht. Drie studies met in totaal enkele honderden patiënten tonen geen klinisch relevante toename van malformaties of andere nadelige effecten van het gebruik van cimetidine of ranitidine tijdens het eerste trimester^{5 6 7 8 9}. Dierexperimenteel onderzoek levert evenmin aanwijzingen voor teratogene effecten van deze middelen. Er is veel ervaring met cimetidine en ranitidine in het laatste trimester van de zwangerschap. In de studies over preventie van aspiratie bij een sectio caesarea zijn voor moeder en kind geen nadelige effecten gevonden^{10 11}.

Omdat cimetidine in dierexperimenteel onderzoek een zwak anti-androgeen effect liet zien, gaat de voorkeur uit naar gebruik van ranitidine.

Zowel ranitidine als cimetidine gaan over in de moedermelk; cimetidine wordt hierin geconcentreerd. Gebruik van deze middelen tijdens de lactatie kan bij de zuigeling effect hebben op de zuurgraad van de maag, het centraal zenuwstelsel en, in geval van cimetidine, de activiteit van leverenzymen. Gegevens over de overige H²-receptorantagonisten (famotidine, roxatidine) in de zwangerschap of tijdens de lactatie zijn te schaars en te incompleet om hierover een oordeel te vormen.

Protonpompremmers

Van alle maagzuursecretieremmers is het gebruik in de zwangerschap van omeprazol (Losec®) verreweg het beste en het uitvoerigst gedocumenteerd. In een gecombineerd Engels en Italiaans cohort van 2236 zwangeren (2261 levendgeborenen) gebruikten 134 vrouwen omeprazol in het eerste trimester van de zwangerschap⁸. Er werd geen verhoogd risico op malformaties waargenomen. De Swedish Medical Birth Registry omvat gegevens van 955 kinderen met prenatale expositie aan omeprazol (815 alleen tijdens het eerste trimester, 38 zowel tijdens als na het eerste trimester en 91 alleen na het eerste trimester). Er was in deze studie geen toename van kinderen met malformaties, een laag geboortegewicht, een lage Apgarscore of perinatale sterfte¹². De aard en de diversiteit van de beschreven malformaties, zonder een duidelijk patroon, maken een teratogeen effect van omeprazol onwaarschijnlijk. Over de veiligheid van het gebruik van omeprazol tijdens de lactatie zijn geen grote studies bekend. Er zijn aanwijzingen dat de uitscheiding in de moedermelk te gering is om bij de zuigeling een systemisch effect te veroorzaken¹³. Bovendien zal de zure maaginhoud van het kind het instabiele omeprazol snel denatureren. Met betrekking tot de andere protonpompremmers (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) zijn onvoldoende gegevens over het gebruik in de zwangerschap beschikbaar.

Interpretatie van de gegevens

Volgens de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie (CMPC) behoren de H²-receptorantagonisten en protonpompremmers

tot categorie geneesmiddelen waarvan de veiligheid van het gebruik in de zwangerschap niet onomstotelijk vaststaat. Dierexperimenteel onderzoek van deze middelen laat geen teratogene schade zien. Ook bij de mens is geen verhoogde prevalentie van misvormingen of andere directe of indirecte schadelijke effecten op embryo, foetus of pasgeborene waargenomen.

Geen van de gepubliceerde onderzoeken is echter groot genoeg of heeft voldoende follow-up om met zekerheid te kunnen stellen dat behandeling met maagzuursecretieremmende medicijnen tijdens de zwangerschap veilig is. Omdat congenitale afwijkingen spontaan in 3-4% van de zwangerschappen

voorkomen zou een cohort van 3300 zwangeren vervolgd moeten worden om 25% toename van malformaties te kunnen waarnemen¹⁴. Met andere woorden: het gebruik van H²-receptorantagonisten en protonpompremmers lijkt veilig, maar absolute zekerheid is hierover niet te geven. Op grond van deze overwegingen komt de consensusgroep tot de onderstaande aanbevelingen.

Aanbevelingen

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Zuurbranden tijdens de zwangerschap

- Wanneer zwangeren last krijgen van zuurbranden zijn naast uitleg van het mechanisme van reflux, algemene adviezen en leefregels als eerste geïndiceerd. De vrouw moet rustig de tijd nemen voor het eten, goed kauwen en frequent kleine, lichtverteerbare maaltijden nemen; voorts bij voorkeur afzien van koffie, sterke thee, alcohol, sigaretten, koolzuurhoudende dranken of eten voor het naar bed gaan. Ook houdingsadviezen over bukken en tillen en de mogelijkheid van het ophogen van het hoofdeind van het bed zijn voor sommige patiënten effectief.
- Bij onvoldoende resultaat kunnen antacida of mucoprotectiva voorgeschreven worden. Antacida met calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaat zoals Rennie® (één tot twee kauwtabletten één uur na de maaltijd en voor het slapen met een maximum van 16 tabletten per dag) en sucralfaat zoals Ulcogant® (4 daags een tablet à 1 g, een half uur voor de maaltijd en voor het slapen) genieten daarbij de voorkeur.
- Bij persisterende of ernstige klachten van zuurbranden kunnen maagzuursecretieremmende medicamenten worden voorgeschreven. Het verrichten van een gastroscopie voor diagnose of behandeling is overbodig maar kan veilig worden uitgevoerd. Indien de klachten zo ernstig zijn dat een maagzuursecretieremmer moet worden voorgeschreven, is omeprazol (Losec® 1 daags 10, 20 of 40 mg) het middel van keuze omdat hierover verreweg de meeste gegevens in de literatuur, ook in het eerste trimester, beschikbaar zijn. Waar mogelijk verdient het aanbeveling om de prescriptie uit te stellen tot na het eerste trimester.

Patiënten met pre-existente GORZ die zwanger (willen) worden

- Voor patiënten met GORZ en zwangerschapswens gelden dezelfde adviezen als voor patiënten met zwangerschaps-geïnduceerd zuurbranden. Het in acht nemen van bovenstaande adviezen en leefregels geniet de voorkeur boven het continueren van maagzuursecretieremmende middelen. Aangezien er geen aanwijzingen zijn dat deze medicamenten schadelijke effecten veroorzaken, zijn er onvoldoende argumenten om deze middelen te onthouden aan patiënten met ernstige of onverdraaglijke klachten. Ook kunnen patiënten die onverwacht zwanger zijn geworden tijdens gebruik van deze medicatie gerustgesteld worden. Wanneer duidelijk is dat een patiënte met refluxziekte in de graviditeit niet zonder maagzuursecretieremmers zal kunnen, verdient het aanbeveling om haar voor de conceptie reeds over te zetten op omeprazol.

Hyperemesis gravidarum

- Overmatig zwangerschapsbraken kan leiden tot ernstige refluxoesophagitis. Dan is er een indicatie voor het voorschrijven van maagzuursecretieremmende medicamenten in het eerste trimester van de zwangerschap. Op grond van de reeds genoemde argumentatie gaat ook hier de voorkeur uit naar omeprazol.

Lactatie

- Antacida en sucralfaat kunnen veilig tijdens de lactatieperiode gebruikt worden. Ranitidine en cimetidine moeten worden ontraden omdat zij in de moedermelk worden uitgescheiden en de maagzuursecretie van de zuigeling kunnen beïnvloeden. Tegen het gebruik van omeprazol in de lactatieperiode is vermoedelijk weinig bezwaar. Omeprazol wordt nauwelijks in de moedermelk uitgescheiden en vrijwel direct door het maagzuur van de zuigeling gedenatureerd. Over de andere maagzuursecretieremmers zijn geen gegevens in de lactatieperiode bekend.

Sectio caesarea

- Bij een secundaire sectio is meestal spoed geboden. Vaak is de gravida niet nuchter en bestaat bij inleiding van de anesthesie het gevaar van aspiratie. In deze gevallen is het wenselijk zo snel mogelijk de zure maaginhoud te neutraliseren. Veelal gebruikt men een antacidum om het aanwezige zuur te neutraliseren. Deze methode lijkt op zich verantwoord. Zij zou eventueel kunnen worden aangevuld met een bolus van 300 mg ranitidine intraveneus om een langduriger zuurreducerend effect te verkrijgen.

Ranitidine werkt intraveneus sneller dan omeprazol.

Voor een primaire sectio (meestal electief en dus planbaar) kan de gravida nuchter gehouden worden en is er meer tijd om de zuursecretie oraal met omeprazol of intraveneus met ranitidine te remmen.

Colofon

© 2003 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 572e ledenvergadering d.d. 12 september 2002 te Utrecht. Deze richtlijn is samengesteld door een werkgroep bestaande uit leden van het Genootschap van Maag-, Darm- en Leverartsen en de NVOG, onder eindredactie van dr. N. Exalto.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken.

Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening maart 2003

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

www.nvog.nl/

Referenties

1 - Nebel OT

Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976; 21: 953-6.

2 - Marrero JM

Marrero JM, Coggin PM, De Caestecker JS, et al. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 731-4.

3 - Baron TH

Baron TH, Richter JE. Gastro-esophageal reflux disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North America 1992; 21: 777-91

4 - Cappell MS

Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of 8 medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. Am J Gastroenterol 1996; 91: 348-54.

5 - Rost van Tonningen-van Driel MR

Rost van Tonningen-van Driel MR. Gastrointestinal and antilipidemic agents and spasmolytics. In: Schaefer C, ed. Drugs during pregnancy. Amsterdam: Elsevier Science, 2002.

6 - Farmacotherapeutisch Kompas

Farmacotherapeutisch Kompas 2002. Geneesmiddelen tijdens zwangerschap/lactatie; p 31-9.

7 - Magee LA

Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, Rosetti F, Koren G. Safety of first trimester exposure to histamine H² blockers. A prospective cohort study. Dig Dis Sci 1996; 41: 1145-9.

8 - Ruigomez A

Ruigomez A, Gargia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999; 150: 476-81.

9 - RIVM. Geneesmiddelen

RIVM. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. Bilthoven: Stichting Health Base, 2000.

10 - Broussard CN

Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? Drug Saf 1998; 19: 325-37.

11 - Cappell MS

Cappell MS, Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27: 169-95.

12 - Kallen BA

Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy - no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynaecol Rep Biol 2001; 96: 63-8.

13 - Marshall JK

Marshall JK, Thompson AB and Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998; 12: 225-7.

14 - Nielsen GL

Nielsen GL, Sorensen HT, Thulstrup AM, Tage-Jensen U, Olesen C, Ekbom A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1085-9.

15 - Otten MH

Otten MH, Frankenhuizen R, Brouwers JRBJ, Exalto N. Welke antacida genieten de voorkeur in de zwangerschap? Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 2005; 118:176-177.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).