

Medicamenteuze behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte bij zwangeren: consensusrichtlijn van gastro-enterologen en gynaecologen

B.L.A.M.WEUSTEN, N.EXALTO EN M.H.OTTEN*

Op 6 juni 2001 werd in Utrecht een consensusbijeenkomst gehouden over de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) tijdens de zwangerschap. De bijeenkomst werd voorafgegaan door voorbereidende telefonische conferenties. Tijdens de consensusbijeenkomst werd de richtlijn verder ontwikkeld, waarna de definitieve versie werd vormgegeven door de huidige auteurs. Op de bijeenkomst waren zowel gastro-enterologen als gynaecologen aanwezig. Deze bijeenkomst heeft geleid tot de formulering van een richtlijn die inmiddels is geaccordeerd door het Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen (MDL) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).

Dit artikel bevat de volledige tekst van de richtlijn 'Behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte in de zwangerschap' (www.nvog.nl (richtlijn nummer 49) en www.mdl.nl voor leden van het Genootschap MDL). Hierin worden de indicaties omschreven voor de medicamenteuze behandeling van zowel preëxistente als de novo ontstane GORZ. Daarnaast wordt geadviseerd bij de keuze van de geschiktste middelen.

OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

Gastro-oesofageale refluxziekte is gedefinieerd als het optreden van 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 histamine-2 (H_2 -)receptor-antagonisten en protonpompremmers in de graviditeit voorzichtigheidshalve ontraden. Refluxklachten kunnen echter ernstig zijn. Daarom kan de vraag worden gesteld of deze effectieve middelen, in ernstige gevallen, toch niet tijdens de zwangerschap kunnen worden gebruikt.

*Namens de consensusgroep, waarvan de leden aan het einde van dit artikel staan vermeld.

St. Antonius Ziekenhuis, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein.

Dr.B.L.A.M.Weusten, maag-darm-leverarts.

Spaarne Ziekenhuis, afd. Gynaecologie en Verloskunde, Haarlem.

Dr.N.Exalto, gynaecoloog.

Meander Medisch Centrum, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Amersfoort.

Dr.M.H.Otten, maag-darm-leverarts.

Correspondentieadres: dr.B.L.A.M.Weusten

(b.weusten@antoniushuis.nl).

SAMENVATTING

- Aanbevolen wordt om zwangeren die last hebben van zuurbranden algemene adviezen en leefregels te geven.
- Bij onvoldoende effect daarvan kunnen antacida of het mucoprotectivum sucralfaat worden voorgeschreven.
- Indien ernstige klachten persisteren, kan een maagzuursecretieremmer worden voorgeschreven; daarbij gaat de voorkeur uit naar de protonpompremmer omeprazol.
- Een schadelijk effect van dit middel op de foetus is onwaarschijnlijk, doch niet uitgesloten. Waar mogelijk verdient het aanbeveling om de prescriptie uit te stellen tot na het eerste trimester. Patiënten die onverwacht zwanger zijn geworden tijdens gebruik van dit middel, kunnen gerustgesteld worden.

PREVALENTIE

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 ervaren.¹ Tijdens de zwangerschap is deze prevalentie hoger en deze neemt in het beloop van de graviditeit verder toe. In het derde trimester heeft 80% van de zwangeren last van zuurbranden.²

ETIOLOGIE

Het is van belang onderscheid te maken tussen patiënten met preëxistente GORZ die zwanger worden, en vrouwen die tijdens de zwangerschap last krijgen van refluxklachten. Bij deze laatste groep zullen de klachten namelijk na het einde van de zwangerschap snel verdwijnen. Er zijn geen aanwijzingen dat refluxklachten tijdens de zwangerschap predisponeren tot het ontstaan van GORZ later, maar er is wel een neiging tot herhaling in een volgende zwangerschap.³

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 slokdarmsfinciter 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 reflux.³ De mechanische verhoging van de intra-abdominale druk, veroorzaakt door de sterke groei van de uterus, is een extra factor voor het ontstaan van reflux.

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 uitgevoerd.⁴

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

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 tijdsperiodes. 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.

Voor de behandeling van refluxklachten staan twee groepen medicamenten ter beschikking: antacida en mucoprotectiva enerzijds, en maagzuursecretieremmers, waaronder H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers, 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%. Uit een aluminium-magnesiumcomplex, zoals hydrotalciet en aluminiumhydroxidemagnesiumcarbonaat en magaldrat, wordt aluminium minder geabsorbeerd dan uit de overige aluminiumbevattende verbindingen. Sucralfaat is een mucoprotectivum en bevat een combinatie van aluminium en sacharine. De systemische absorptie van sucralfaat is vrijwel nihil. Zowel antacida als sucralfaat wordt, in de normale dosering, als veilig beschouwd tijdens de gehele zwangerschap en lactatieperiode en deze middelen genieten daarom ook de voorkeur.⁵

H₂-receptorantagonisten. Van de H₂-receptorantagonisten zijn cimetidine en ranitidine het beste onderzocht. Drie studies met in totaal enkele honderden zwangeren tonen geen klinisch relevante toename van malformaties of andere nadelige effecten van het gebruik van cimetidine of ranitidine tijdens het eerste trimester.⁵⁻⁹ 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 aspiratie bij een sectio caesarea zijn voor moeder en kind geen nadelige effecten gevonden.^{10 11} Omdat cimetidine in dierexperimenteel onderzoek een zwak antiandrogene effect liet zien, gaat de voorkeur uit naar gebruik van ranitidine. Zowel ranitidine als cimetidine gaat over in de moedermelk; cimetidine wordt hierin geconcen-

treerd. Gebruik van deze middelen tijdens de lactatie kan bij de zuigeling effect hebben op de zuurgraad van de maag, op het centraal zenuwstelsel en, in geval van cimetidine, op de activiteit van leverenzymen. Gegevens over de overige H₂-receptorantagonisten (famotidine, roxatidine en nizatidine) in de zwangerschap of tijdens de lactatie zijn te schaars en te incompleet om tot een oordeel te kunnen komen.

Protonpompremmers. Van alle maagzuursecretieremmers is het gebruik in de zwangerschap van omeprazol het beste en het uitvoerigst gedocumenteerd. In een gecombineerd Engels-Italiaanse cohort van 2236 zwangeren (2261 levendgeborenen), van wie 134 vrouwen omeprazol in het eerste trimester van de zwangerschap gebruikten, werd geen verhoogd risico op malformaties waargenomen.⁸ In de Swedish Medical Birth Registry, met gegevens van 955 kinderen met prenatale expositie aan omeprazol (824 alleen tijdens het eerste trimester, 39 zowel tijdens als na het eerste trimester en 92 alleen na het eerste trimester), was er geen toename van kinderen met malformaties, een laag geboortegewicht, een lage Apgar-score of perinatale sterfte.¹² 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 dit middel 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 veroorzaken.¹³ Bovendien zal de zure maaginhoud van het kind het instabiele omeprazol snel denatureren. Over de andere protonpompremmers (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol en esomeprazol) zijn onvoldoende gegevens over het gebruik in de zwangerschap beschikbaar.

Interpretatie van de gegevens. Volgens de Commissie Farmaceutische Hulp behoren de H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers tot de categorie geneesmiddelen waarvan de veiligheid van het gebruik in de zwangerschap niet onomstotelijk vaststaat.⁶ 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 gevolgd moeten worden om 25% toename van malformaties te kunnen waarnemen.¹⁴ Met andere woorden: het gebruik van H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers lijkt veilig, maar absolute zekerheid is hierover niet te geven.

AANBEVELINGEN

Op grond van bovenstaande overwegingen komt de consensusgroep tot de onderstaande (conclusies en) aanbevelingen.

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 en frequent kleine maaltijden nemen; voorts bij voorkeur afzien van koffie, sterke thee, alcohol, sigaretten, koolzuurhoudende dranken of eten voor het naar bed gaan. Studies over de effectiviteit van deze maatregelen ontbreken echter. 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 van de algemene adviezen kunnen antacida of het mucoprotectivum sucralfaat worden voorgeschreven. Deze middelen worden, in normale dosering, als veilig beschouwd tijdens de gehele zwangerschap.

– Bij persisterende of ernstige klachten van zuurbranden kunnen maagzuursecretieremmende medicamenten worden voorgeschreven. 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 (10, 20 of 40 mg 1 dd) het middel van keuze, omdat hierover de meeste gegevens in de literatuur, ook betreffende het eerste trimester, beschikbaar zijn. Waar mogelijk verdient het aanbeveling om de prescriptie uit te stellen tot na het eerste trimester.

Patiënten met GORZ die zwanger (willen) worden

Voor patiënten met GORZ en zwangerschapswens gelden dezelfde adviezen als voor patiënten met zwangerschapgeïnduceerd zuurbranden. Het in acht nemen van bovenstaande adviezen en leefregels geniet de voorkeur boven het continueren van het gebruik 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 bij haar vóór de conceptie reeds over te gaan op omeprazol.

Hyperemesis gravidarum

Overmatig zwangerschapsbraken kan leiden tot ernstige refluxoesofagitis. 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.

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 maagin-

houd 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.

Lactatie

Antacida en sucralfaat kunnen veilig tijdens de lactatieperiode gebruikt worden. Ranitidine en cimetidine moeten worden ontraden, omdat ze in de moedermelk worden uitgescheiden en de maagzuursecretie van de zuigeling kunnen beïnvloeden. Tegen het gebruik van omeprazol in de lactatieperiode lijkt weinig bezwaar te zijn. Het middel 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.

Aan de consensusbijeenkomst werkten mee: J.W.Bogaard, Universitair Medisch Centrum te Utrecht; dr.H.M.van Dulleman, Academisch Ziekenhuis te Groningen; dr.L.G.J.B. Engels, Maasland Ziekenhuis te Sittard; mw.M.L.Ierland-van Leeuwen, Reinier de Graaf Ziekenhuis te Delft; mw.dr. E.C.Klinkenberg-Knol, VU Medisch Centrum te Amsterdam; mw.dr.N.A.M.van Ooteghem, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis te Amsterdam; dr.M.H.Otten, Ziekenhuis Eemland te Amersfoort (thans: Meander Medisch Centrum, Amersfoort) en dr.S.D.J.van der Werf, Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag, maag-darm-leverartsen; mw.dr.J.M.Smit, internist, Gelre Ziekenhuizen te Apeldoorn; dr.B.L.A.M.Weusten, internist, Universitair Medisch Centrum te Utrecht (thans: maag-darm-leverarts, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein); dr.N.Exalto, Spaarne Ziekenhuis te Haarlem en dr.L.L.J.Peeters, Academisch Ziekenhuis te Maastricht, gynaecologen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: AstraZeneca, producent van omeprazol, maakte de consensusbijeenkomst financieel mogelijk.

ABSTRACT

Drug treatment of gastro-oesophageal reflux disease in pregnant women: guidelines agreed by gastroenterologists and gynaecologists

– Lifestyle changes are recommended as the first step in the treatment of pregnant women with heartburn.

– If symptoms persist, antacids or the mucoprotective sucralfate can be prescribed.

– If symptoms are persistent and severe, acid secretion inhibitors may be prescribed; the proton-pump inhibitor omeprazole is the drug of choice.

– It is unlikely that this drug could harm the fetus but the possibility cannot be entirely excluded. Prescription should be delayed until after the first trimester, whenever possible. Patients who have become pregnant while using these drugs can be reassured.

LITERATUUR

- 1 Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-6.
- 2 Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731-4.
- 3 Baron TH, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:777-91.
- 4 Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups. *Am J Gastroenterol* 1996;91:348-54.
- 5 Rost van Tonningen-van Driel MR. Gastrointestinal and antilipidemic agents and spasmolytics. In: Schaefer C, editor. *Drugs during pregnancy*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002.
- 6 Commissie Farmaceutische Hulp. *Geneesmiddelen tijdens zwangerschap/lactatie*. In: *Farmacotherapeutisch kompas*. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2002. p. 31-9.
- 7 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, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999;150:476-81.
- 9 RIVM. *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding*. Bilthoven: Stichting Health Base; 2000.
- 10 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, Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:169-95.
- 12 Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:63-8.
- 13 Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998;12:225-7.
- 14 Nielsen GL, Sorensen HT, Thulstrup AM, Tage-Jensen U, Olesen C, Ekbohm A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1085-9.

Aanvaard op 16 juli 2003

Medische vignetten

Van gen naar ziekte; E-cadherine en hereditair diffuus maagcarcinoom

J.H.F.M.DE BRUIN, M.J.L.LIGTENBERG, F.M.NAGENGAST EN J.H.J.M.VAN KRIEKEN

DE ZIEKTE

Hereditair diffuus maagcarcinoom (HDMC) is een autosomaal dominant syndroom, dat voor het eerst in 1997 werd gedefinieerd door het International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC). Om de klinische diagnose 'HDMC' in een familie te kunnen stellen, moet worden voldaan aan een van de volgende twee criteria: één of meer familieleden met eerste- of tweedegraadsverwantschap met diffuus maagcarcinoom, waarbij bij tenminste één familielid de diagnose is gesteld vóór het 50e levensjaar, of drie of meer familieleden met eerste- of tweedegraadsverwantschap met diffuus maagcarcinoom, onafhankelijk van leeftijd.¹ Deze erfelijke vorm van maagkanker wordt gekarakteriseerd door een diffuus groeiend zegelringcelcarcinoom (figuur 1).² De tumor geeft vaak peritoneale disseminatie en kent zodoende een slechte prognose.¹ Bovendien hebben dragers van een pathogene mutatie in het E-cadherinegen (eenderde van alle patiënten met een positieve familieanamnese) een verhoogde kans op het krijgen van an-

dere maligniteiten, zoals infiltratief lobulair mammacarcinoom en carcinomen van colon, prostaat en ovarium. Het infiltratieve lobulaire mammacarcinoom wordt, net als het diffuus maagcarcinoom, gekenmerkt door een infiltratieve tumorgroei met verlies van celadhesie in de terminale intralobulaire melkgang en de acini. De tumor heeft een sterk invasief karakter en wordt vaak pas in een laat, incurabel stadium ontdekt, aangezien deze afwijking in een vroeg stadium niet palpabel is.^{3,4}

HET GEN

In ongeveer 30% van de families met HDMC ligt een mutatie in het E-cadherinegen (*CDH1*-gen) aan deze aandoening ten grondslag. Dit gen is gelegen op chromosoom 16q22.1 en bestaat uit 16 exonen (figuur 2). Het gen codeert voor een product met een signaalpeptide (exon 1-2, 27 aminozuren groot), een precursorpeptide (exon 2-4, 127 aminozuren groot) en een matuur eiwit (E-cadherine; exon 4-16, 728 aminozuren groot). De tot op heden beschreven 30 mutaties, wereldwijd aangetroffen, liggen verspreid over het gen. Deze mutaties zijn truncierend ('splice-site', 'frame shift'- of 'nonsense'-mutatie), hetgeen resulteert in een niet-functioneel eiwit.^{2,7-9}

Bi-alleliche inactivatie van het *CDH1*-gen leidt tot tumorvorming en het *CDH1*-gen wordt zodoende beschouwd als een tumorsuppressorgen.^{3,8} Deze somatische inactivatie (tweede 'hit') van het 'wild type'-*CDH1*-allel, naast het reeds gemuteerd zijn van het *CDH1*-allel door overerving, wordt beschreven in het 'two hit'-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Antropogenetica: mw.J.H.F.M.de Bruin, assistent-geneeskundige; mw.dr.M.J.L.Ligtenberg (tevens: afd. Pathologie), klinisch moleculair geneticus.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr.F.M.Nagengast, gastro-enteroloog.

Afd. Pathologie: prof.dr.J.H.J.M.van Krieken, patholoog.

Correspondentieadres: mw.J.H.F.M.de Bruin

(j.debruin@antrg.umcn.nl).