

Alternatief voor teratogeen methotrexaat voorhanden

Methotrexaat is niet geschikt voor de behandeling van zwangeren met reumatoïde artritis. Zowel hoge als lage doses lijken aangeboren afwijkingen te kunnen veroorzaken. Een mogelijk alternatief is sulfasalazine. Ook het gebruik van biologicals lijkt niet tot afwijkingen te leiden, maar de foetus loopt mogelijk wel risico op immunosuppressie.

Auteur **Irene de Swart**

Reumatoïde artritis (RA) is een veelvoorkomende vorm van reuma. Het betreft een chronische ontstekingsreactie van voornamelijk de perifere gewrichten, die op alle leeftijden kan ontstaan. RA komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen, driemaal zo vaak tot de leeftijd van 45 jaar.

De meerderheid van de zwangere vrouwen met RA ervaart vermindering van de ziekteactiviteit, een klein deel juist een verslechtering of geen verandering van activiteit [1]. Van te voren valt niet te voorspellen hoe de ziekte zal verlopen tijdens de zwangerschap. In veel gevallen zal het mogelijk zijn de medicatie te verminderen of zelfs te stoppen voor de zwangerschap, maar dat is niet bij alle vrouwen met een zwangerschapswens mogelijk. Bovendien raakt een deel van de vrouwen onverwacht zwanger.

Het is van belang om RA tijdens de (vroege) zwangerschap te behandelen. Vrouwen met een actieve ziekte hebben een verhoogde kans om vroegtijdig te bevallen of een kindje met een groeiachterstand te krijgen [2].

Aangeboren afwijkingen

De behandeling van RA bestaat voor een groot deel uit het remmen van de ontsteking. Er bestaan diverse antirheumatica om de ontsteking in de gewrichten te remmen. Een veelgebruikt middel is methotrexaat. Tijdens de zwangerschap wordt dit middel afgeraden, omdat het teratogeen is bij de mens [3]. Methotrexaat is een foliumzuurantagonist en een van de DMARD's (*disease-modifying antirheumatic drugs*) die

de celdeling remmen, want daarvoor is foliumzuur nodig.

Blootstelling aan methotrexaat tijdens het eerste trimester – de gevoelige periode in de zwangerschap waarin de organen en weefsels worden aangelegd – is geassocieerd met de methotrexaat-embryopathie: een spectrum van aangeboren afwijkingen, aan de ledematen, de schedel, het aangezicht en het centrale zenuwstelsel, soms met mentale retardatie. Ook intra-uteriene groeivertraging kan optreden.

De methotrexaat-embryopathie is vooral beschreven in *case reports* na blootstellingen aan hoge doses methotrexaat (50 mg), gebruikt bij zwangerschapsafbreking of bij de behandeling van maligniteiten [3]. De aangeboren afwijkingen in deze cases werden vooral gezien bij blootstellingen in de periode van zes tot acht weken na de conceptie en bij een dosis van 10 mg per week of hoger.

Maar ook bij een lagere dosis (7,5 mg per week) zijn afwijkingen en methotrexaat-embryopathie beschreven [4]. De studie van Weber-Schoendorfer et al. [5] laat zien dat zwangere vrouwen die in het eerste trimester (veelal voor zes weken) een lage dosis methotrexaat gebruikten, een hoger risico hadden op afwijkingen dan de controlevrouwen met een vergelijkbare ziekteactiviteit zonder methotrexaatgebruik (7/106 (6,6%) versus 14/393 (3,6%)). Dit verschil was echter niet significant. Vergeleken met de vrouwen uit de controlegroep zonder auto-immuunziekte was het verschil wel significant (29/1001 (2,9%)).

De afwijkingen die hier optraden verschilden van de afwijkingen die passen bij de methotrexaat-embryopathie. De onderzoekers zagen onder meer hart- en nierafwijkingen. Verder zagen ze meer spontane abortussen (20,7%) bij de methotrexaatgebruiksters dan bij de vrouwen uit de controlegroep met vergelijkbare ziekteactiviteit (9,6%).

Er zijn ook vele zwangerschappen met blootstelling aan methotrexaat in het eerste trimester beschreven die resul-

**EEN BIOLOGICAL PASSEERT DE
PLACENTA VANAF HET TWEEDE
TRIMESTER IN TOENEMENDE MATE**



Foto | Stock

IN DE LITERATUUR ZIJN OOK VELE ZWANGERSCHAPPEN BESCHREVEN MET BLOOTSTELLING AAN METHOTREXAAT IN HET EERSTE TRIMESTER DIE RESULTEERDEN IN GEZONDE KINDEREN.

teerden in gezonde kinderen [4,5]. Niet elke blootstelling aan methotrexaat leidt dus tot schadelijke effecten bij de foetus. Maar een veilige dosis en duur van de blootstelling kan niet worden gegeven, ook al lijkt er een bepaalde periode te zijn waarin het risico is verhoogd.

Vrouwen met RA die methotrexaat gebruiken en (onverwacht) zwanger blijken te zijn, moeten zo snel mogelijk stoppen met methotrexaat om schade aan de foetus te voorkomen. Het is belangrijk de ziekteactiviteit laag te houden, zo mogelijk met medicatie die niet schadelijk is voor de foetus.

Alternatieven

Welke middelen zijn dat? Van de DMARD's is eigenlijk alleen sulfasalazine een middel waar ruime ervaring mee is, dat voor zover bekend een zwangere vrouw veilig kan gebruiken mét 0,5 mg foliumzuur [6].

Ook met azathioprine en ciclosporine is ruime ervaring en wordt tot nu toe geen hoger risico op aangeboren afwijkingen gezien. Wel kunnen deze middelen mogelijk een effect hebben op het immuunsysteem van de neonat. Dat is in de literatuur enkele malen gemeld [7,8]. Verder geven ze een verhoogde kans op intra-uteriene groeivertraging en vroeggeboorte. Maar het is niet duidelijk of dit een effect is van het middel of van de ziekte [9].

Sommige zwangeren gebruiken hydroxychloroquine. Hiermee is tot nu toe redelijk wat ervaring opgedaan. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op afwijkingen [10].

Van andere middelen is nog onvoldoende documentatie beschreven om een risico-inschatting te kunnen maken.

METHOTREXAATGEBRUIK IN HET EERSTE TRIMESTER IS GEASSOCIEERD MET EMBRYOPATHIE

Leflunomide is bij dieren teratogeen; ervaring bij de mens is er nauwelijks. Daarom wordt gebruik in de zwangerschap ontraden [6].

Biologicals

Van de biologicals, die ook jonge vrouwen met een kindwens steeds meer gaan gebruiken, is redelijke ervaring met infliximab en beperkte ervaring met adalimumab en etanercept. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Maar de middelen worden nog wel maanden na de geboorte bij de kinderen teruggevonden [11]. De meeste biologicals passeren vanaf het tweede trimester in toenemende mate de placenta. In het eerste trimester gebeurt dat nauwelijks tot niet [11]. Daardoor loopt het kind mogelijk risico op immunosuppressie. Daarom wordt vaak halverwege de zwangerschap met deze middelen gestopt als de ziekte het toelaat.

Kortom, een goede controle van de ziekteactiviteit van reumatoïde artritis in de zwangerschap is belangrijk. Elke zwangere vrouw zal samen met haar behandelend arts een afweging moeten maken tussen het eventuele risico van behandeling voor de foetus en de activiteit van de ziekte bij de moeder. ■

Irene de Swart is arts en werkt bij de Teratologie Informatie Service (TIS) van bijwerkingencentrum Lareb. Apothekers kunnen voor vragen over medicijngebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding telefonisch contact opnemen met de TIS [073-6469702].

Stopperiode van drie maanden

Vrouwen met een zwangerschapswens die methotrexaat gebruiken, wordt geadviseerd om drie maanden te wachten met zwanger worden nadat ze gestopt zijn met methotrexaat. Dit heeft te maken met het methotrexaat dat aan serumeiwitten gebonden zit en na verdeling accumuleert in de lichaamswefsels zoals de lever, en maanden in het lichaam kan blijven [1].

In de studie van Weber-Schoendorfer et al. zagen de onderzoekers echter geen verhoogd risico op afwijkingen bij vrouwen die binnen drie maanden na stoppen met methotrexaat zwanger raakten [5]. Deze studie is echter te klein – 136 zwangerschappen met preconceptionele blootstelling – om het advies aan te passen.

Literatuur

1. NVR-richtlijn diagnostiek en behandeling van RA. 143-153. 2009. <http://bit.ly/1jWHreP>, geraadpleegd september 2015
2. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* 2015 Aug;42(8):1376-82
3. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012 Mar 20
4. Martin MC, Barbero P, Groisman B, Aguirre MA, Koren G. Methotrexate Embryopathy After Exposure to Low Weekly Doses in Early Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2013 Oct 26
5. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after rheumatologic methotrexate (MTX) treatment prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun;66(5):1101-10
6. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013 Mar 20;13(3):470-5
7. Cote CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *Journal of pediatrics*, The 1974 Sep;85(3):324-8
8. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 Mar;92:233-9
9. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 2014 May;26(3):334-40
10. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2011 Sep;10(5):705-14
11. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):286-92