

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: adalimumab

1015 +
5165 t/m 5167

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 29-01-2015.	<i>zwangerschap</i> Adalimumab is een monoklonaal antilichaam (IgG) dat in het eerste trimester de placenta nauwelijks passeert. Vanaf het tweede trimester neemt de placentapassage door actief transport toe. De passage is het hoogste vlak voor de partus. Adalimumab heeft een lange halfwaardetijd en is nog maanden na toediening in het serum aantoonbaar. Er is beperkte ervaring met adalimumab tijdens de zwangerschap. De meeste ervaring bestaat met het gebruik in het eerste trimester; ervaring met gebruik gedurende de hele zwangerschap is minder groot. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat dit middel een verhoogd risico geeft op afwijkingen. Wel zijn er in verschillende onderzoeken meetbare plasmaconcentraties van adalimumab gevonden bij de pasgeborene, ook wanneer het middel in het derde trimester gestopt was. Door de langzame klaring van de TNF-alfa-blokkers kunnen deze middelen nog maanden in het lichaam van het kind aanwezig zijn, wat mogelijk tot immunosuppressie kan leiden. <i>borstvoeding</i> Adalimumab is een monoklonaal antilichaam. Grote moleculen gaan nauwelijks over in de moedermelk. Er vindt wel in kleine hoeveelheden actief transport plaats van monoklonale antilichamen naar de moedermelk, met name in de eerste week postpartum. Hierdoor is de overgang van kleine hoeveelheden adalimumab in de moedermelk niet uitgesloten. In de praktijk is dit ook waargenomen, maar de gemeten concentratie in de borstvoeding is laag. Waarschijnlijk worden deze grote moleculen in het maagdarmkanaal van de neonat geïnactiveerd. Systemische effecten bij de neonat door blootstelling hieraan via borstvoeding is onwaarschijnlijk. Of er langetermijneffecten zijn, is onbekend. Met infliximab is de meeste ervaring tijdens de borstvoeding, gevolgd door adalimumab. Nadelige effecten zijn tot op heden niet gemeld. Er is geen ervaring met golimumab tijdens de borstvoeding.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Vrouwen krijgen het advies om alleen in een rustige fase van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zwanger te worden. <i>zwangerschap</i> Gebruik van abatacept afwegen. Bij voorkeur kiezen voor een geneesmiddel waarvan meer bekend is over de risico's. Gezien het mogelijke risico op immunosuppressie bij het kind, heeft stoppen van de medicatie halverwege de zwangerschap voorlopig de voorkeur als de ziekte in remissie is. De behandeling van reuma tijdens de zwangerschap is niet eenvoudig. Alleen sulfasalazine kan zonder bezwaar worden gebruikt. Het gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap dient bij voorkeur gecombineerd te worden met 0,5 mg foliumzuur. De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dienen altijd optimaal behandeld te worden, omdat exacerbaties het verloop van de zwangerschap ongunstig kunnen beïnvloeden: er bestaat onder andere een verhoogd risico op spontane abortus, partus prematurus en een laag geboortegewicht. Om die reden krijgen vrouwen ook het advies om alleen in een rustige fase van de aandoening zwanger te worden. <i>borstvoeding</i> Op basis van beschikbare informatie lijkt er geen bezwaar tegen gebruik van adalimumab tijdens de borstvoeding.
ref. 2 Schaefer C et al.		<i>zwangerschap</i> Adalimumab does not need to be

Bron	Effect	Opmerkingen
Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2013. p. 345-6, 659, 778.		stopped when planning a pregnancy. However, treatment in the second/third trimester should be reserved for well-grounded indications. Discontinuation of therapy is mostly recommended by gestational week 30. A detailed ultrasound examination may be offered to confirm normal fetal development. With treatment in the second half of pregnancy, the pregnant woman and the fetus should be closely and sonographically monitored. As a matter of precaution, children who were exposed to adalimumab in later pregnancy should not be immunized with a live vaccine before 6 months of life. <i>borstvoeding</i> If treatment with monoclonal antibodies or other biologics is indicated, the mother may breastfeed with adalimumab, etanercept and infliximab. The pediatrician should be made aware of the maternal medication. Among the basic antirheumatics, sulfasalazine, glucocorticoids and hydroxychloroquine are preferable during breastfeeding. Azathioprine and cyclosporine may also be prescribed. With certain restrictions, the biological agents adalimumab, etanercept and infliximab are apparently acceptable.
ref. 3 TGA. Prescribing medicines in pregnancy database. http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm . Geraadpleegd 29-01-2015	IgG's passeren de placenta. Adalimumab beïnvloedt mogelijk de embryofoetale overleving als gevolg van het farmacologische effect.	Categorie C: Geneesmiddel waarvan bekend is of waarvan op basis van het farmacologisch effect wordt aangenomen, dat zij schadelijke effecten veroorzaken bij de foetus of neonat zonder misvormingen te veroorzaken.
ref. 4 LactMed. Gebruik van geneesmiddelen tijdens de lactatie. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT . Geraadpleegd 30-03-2015.	<i>borstvoeding</i> Limited information indicates that maternal adalimumab injections produce low levels in milk and do not adversely affect the nursing infant. Because adalimumab is a large protein molecule with a molecular weight of about 148,000, the amount in milk is likely to be very low and absorption is unlikely because it is probably destroyed in the infant's gastrointestinal tract.	<i>borstvoeding</i> Most experts feel that the drug is probably safe during nursing. However, until more data become available, adalimumab should be used with caution during breastfeeding, especially while nursing a newborn or preterm infant.
ref. 5 De Man YA et al.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Het effect op de vruchtbaarheid is onbekend, maar	<i>zwangerschap</i> TNF- α –blokkerende therapie alleen

Bron	Effect	Opmerkingen
Reumatische ziekten bij kinderwens en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneeskd 2011;155:A2622.	mogelijk bevorderen TNF-α blokkerende middelen zelfs de vruchtbaarheid. <i>zwangerschap</i> Het gebruik van TNF-α blokkerende middelen kan bij hoge ziekteactiviteit overwogen worden, maar het is nog onzeker of deze middelen geheel veilig zijn. De langetermijneffecten zijn nog niet bekend. De gerapporteerde aangeboren afwijkingen zijn niet direct terug te voeren naar TNF-α blokkerende middelen, maar er is meer onderzoek nodig om dit te kunnen vaststellen. <i>borstvoeding</i> Het is onbekend of TNF-α blokkerende middelen overgaan in de borstvoeding.	onder voorwaarden en bij ernstige activiteit Reumatische ziekte.
ref. 6 NVR. Richtlijn verantwoord gebruik van biologicals (geautoriseerde versie januari 2011).	<i>kinderwens (vrouw)</i> Over de invloed van TNFα blokkade op de vrouwelijke fertiliteit zijn geen data gepubliceerd. <i>zwangerschap</i> De moleculaire structuur van adalimumab (humaan IgG1 anti-TNF-α antilichaam) staat toe dat enige placentaire passage mogelijk is gedurende het eerste trimester, en in toenemende mate in het tweede, en zeker in het derde trimester. Significante transplacentaire passage vindt pas plaats vanaf het tweede trimester. Vooralsnog zijn slechts 3 casus beschikbaar van vrouwen met IBD die adalimumab tijdens de zwangerschap gebruikten. <i>borstvoeding</i> Er zijn verschillende case reports over onschadelijkheid van borstvoeding gedurende anti-TNFα therapie bij de moeder, waarbij het kind normale groeicurven en een normale ontwikkeling lijkt door te maken. Dit is in overeenstemming met het gegeven dat oraal toegediende TNFα blokkade niet werkzaam is. Het risico voor het kind, hoe klein misschien ook, blijft vooralsnog onbekend. <i>kinderwens (man)</i> Het effect op de spermatogenese is onbekend; er zijn nog geen aanwijzingen op ongunstige bijwerkingen.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Indien binnen de totale behandelingsplanning mogelijk, dient de behandeling met TNFα-blokkers 4 maal de halfwaardetijd voor de geplande conceptie gestopt te worden. <i>zwangerschap</i> TNFα-blokkers kunnen bij hoge ziekteactiviteit in het individuele geval (mede afwegende de ernst van onbehandelde ziekte) overwogen worden gedurende zwangerschap, maar ze kunnen momenteel niet als (geheel) veilig worden beschouwd. Het risico voor de vrucht bij bewust of onbewust doorgebruiken van biologicals is dermate laag ingeschat, dat bij accidentele zwangerschap weliswaar gynaecologische evaluatie sterk geadviseerd wordt, maar dat een eventuele abortus provocatus of zwangerschapsbeëindiging niet zonder meer geïndiceerd is. <i>borstvoeding</i> Het wordt aanbevolen bij de vrouw die borstvoeding geeft geen biological te geven vanwege onvoldoende bewijs voor veiligheid. Bij voorgebruiken van een biological wordt daarom geadviseerd primair kunstvoeding te overwegen. <i>kinderwens (man)</i> Wegens gebrek aan bewijs geeft de werkgroep geen aanbeveling omtrent het (door)gebruiken van biologicals bij de man met een kinderwens.
ref. 7 NVR. Diagnostiek en	<i>kinderwens (vrouw)</i> Onderbouwing voor het advies van de fabrikant om	<i>zwangerschap</i> Het gebruik van TNFα-antagonisten

Bron	Effect	Opmerkingen
behandeling van reumatoïde artritis. CBO-richtlijn 2009.	tot 5 maanden na het gebruik van adalimumab adequate anticonceptie te gebruiken ontbreekt. <i>zwangerschap</i> Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen van teratogeniteit voor TNF-α-antagonisten, hoewel de ervaring met deze middelen beperkt is. <i>borstvoeding</i> Voor adalimumab zijn geen gegevens over uitscheiding in de moedermelk en geen gegevens over effecten bij de neonat bekend. Immunoglobulinen worden, ondanks hun hoge molecuulgewicht, uitgescheiden in de moedermelk. Echter, waarschijnlijk worden de immunoglobulinen onwerkzaam gemaakt in het maag-darmkanaal van de neonat, waardoor geen systemische absorptie plaatsvindt.	tijdens de zwangerschap wordt afgeraden omdat er geen gegevens over de veiligheid bij mensen beschikbaar zijn. Indien een DMARD is geïndiceerd tijdens de zwangerschap, komen sulfasalazine, hydroxychloroquine en eventueel azathioprine in aanmerking. <i>borstvoeding</i> TNF-α antagonisten zijn mogelijk verenigbaar met het geven van borstvoeding. Tijdens het gebruik van DMARD's anders dan hydroxychloroquine of sulfasalazine dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt of dient het gebruik van het DMARD, bij een noodzaak tot het continueren van de borstvoeding, te worden gestaakt.
ref. 8 SPC Humira inj (rev 37) 18-12-2014	<i>kinderwens (vrouw)</i> Er zijn geen preklinische gegevens over de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid. <i>zwangerschap</i> Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van Humira bij zwangere vrouwen.x In dieronderzoek werd geen ontwikkelingstoxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit gezien. Er zijn geen gegevens over postnatale toxiciteit. Adalimumab remt TNFα. Dit kan invloed hebben op de normale immuunresponsen van de pasgeborene. Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infectie hebben. <i>borstvoeding</i> Het is niet bekend of adalimumab na inname in de moedermelk wordt afgescheiden of systemisch wordt geresorbeerd. Humane immunoglobulinen worden over het algemeen uitgescheiden in de moedermelk. <i>kinderwens (man)</i> Er zijn geen preklinische gegevens over de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid. Soms kunnen erectiestoornissen optreden tijdens de behandeling met adalimumab.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie te gebruiken gedurende en tot 5 maanden na de behandeling de behandeling met Humira. <i>zwangerschap</i> Het gebruik van adalimumab tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen voor 5 maanden na de laatste injectie van de moeder tijdens de zwangerschap. <i>borstvoeding</i> Er mag gedurende en tot 5 maanden na de behandeling de behandeling met Humira geen borstvoeding gegeven worden.

Opmerkingen:

- Bij 50% van de vrouwen met reumatoïde artritis met een matige tot hoge ziekteactiviteit verbetert spontaan de ziekteactiviteit, ondanks het lagere gebruik van antirheumatica tijdens de zwangerschap. Post partum komt de ziekte bij 40% in hevige mate terug. (NTVG 2011;155:A2622)

- Reumatoïde artritis verhoogt het risico op aangeboren afwijkingen niet. Hoge ziekteactiviteit tijdens de zwangerschap verlaagt het geboortegewicht met maximaal 170 gram. (NTVG 2011;155:A2622)
- Adequate behandeling voorafgaand aan en tijdens de zwangerschap is van belang, aangezien juist een actieve IBD de kans op perinatale complicaties lijkt te vergroten (o.a. een verhoogd risico op spontane abortus, partus prematurus en een laag geboortegewicht). De kans op zwangerschapscomplicaties (vroeggeboorte of foetale groeirestrictie) is waarschijnlijk niet verhoogd indien de IBD in een remissie is. (CBO, TIS)
- Vrouwen met IBD, die niet geopereerd zijn in de (onder)buik, hebben een normale fertiliteit. (CBO-richtlijn: diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen, 2008)
- De kans op zwangerschap bij IBD neemt af indien er sprake is van ziekteactiviteit. (CBO-richtlijn: diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen, 2008)
- De kans op een opvlamming tijdens de zwangerschap is vergelijkbaar met de kans hierop buiten de zwangerschap. Het gebruik van onderhoudsmedicatie tijdens de zwangerschap lijkt de kans op opvlammingen te reduceren. (CBO-richtlijn: diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen, 2008)

	Effect	Actie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum			6 augustus 2015
Kinderwens (vrouw)*	onbekend	ja	
Zwangerschap	onbekend	ja	
Borstvoeding	onbekend	ja	
Kinderwens (man)**	onbekend	nee	

* Kinderwens, gebruik van het middel door de vrouw

**Kinderwens, gebruik van het middel door de man