

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: etanercept

5179 t/m 5182

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 24-02-2015.	<i>zwangerschap</i> Er is beperkte ervaring met etanercept tijdens de zwangerschap. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat dit middel een verhoogd risico geeft op afwijkingen. 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> Er zijn geen tot weinig gegevens bekend over de biologicals. Vanwege de molecuulgrootte wordt niet verwacht dat zij passief overgaan in de moedermelk. Er kan echter actief transport naar de moedermelk plaatsvinden. Dit is onder andere bij etanercept gemeld. Waarschijnlijk worden deze grote moleculen vervolgens in het maagdarmkanaal van de neonat geïnactiveerd. Het is onwaarschijnlijk dat systemische effecten optreden bij de neonat na blootstelling aan biologicals via de borstvoeding. Of er langetermijneffecten zijn, is onbekend.	<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 etanercept 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 etanercept tijdens de borstvoeding.
ref. 2 Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and	<i>zwangerschap</i> With continuous treatment, etanercept crosses the placenta in limited amounts as indicated through simultaneous measurements in the mother's blood	<i>kinderwens (vrouw)</i> Substitution of treatment should be considered when planning a pregnancy.

Bron	Effect	Opmerkingen
lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2013. p. 346-8, 659, 778.	and the cord blood. <i>borstvoeding</i> Due to the high molecular weight of etanercept and limited oral bioavailability, an appreciable intake by the breastfed child appears unlikely. <i>kinderwens (man)</i> Forty pregnancies fathered by men on etanercept with mostly favorable outcomes were reported. Among those was one child with a septal heart defect and penoscrotal malformation.	<i>zwangerschap</i> Etanercept is not considered a teratogen; however, experience during pregnancy is still insufficient. After accidental treatment during the pregnancy, etanercept should be replaced, if at all possible. There is no indication for a risk-grounded pregnancy termination. However, a detailed ultrasound examination should be offered. Although placental transfer is low, treatment after the first trimester should be reserved for well-grounded individual cases. <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 24-02-2015.		Categorie B2: Geneesmiddelen die slechts door een beperkt aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat een verhoogde incidentie van misvormingen of andere direct of indirect schadelijke effecten op de foetus zijn waargenomen. Onderzoek bij dieren ontbreekt of is ontoereikend, maar de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogde incidentie van foetale schade.
ref. 4 LactMed. Gebruik van geneesmiddelen tijdens de lactatie. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT . Geraadpleegd 24-02-2015.	<i>borstvoeding</i> Etanercept is minimally excreted into breastmilk and poorly absorbed by the infant, which would be expected because of its high molecular weight of approximately 150,000. However, long-term follow-up data on infants breastfed during maternal etanercept use are not available. The risk of adverse effects in older infants is not known, but thought to be unlikely.	<i>borstvoeding</i> Some experts feel that the drug is a low risk to the nursing infant and can be given during breastfeeding.[2][3] However, until more data become available, an alternative drug may be preferred, 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 kindwens en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneesk 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. <i>kindwens (man)</i> Het effect op de vruchtbaarheid is onbekend, maar mogelijk bevorderen TNF-α blokkerende middelen zelfs de vruchtbaarheid.	onder voorwaarden en bij ernstige activiteit Reumatische ziekte.
ref. 6 NVR. Richtlijn verantwoord gebruik van biologics (geautoriseerde versie januari 2011).	<i>kindwens (vrouw)</i> Over de invloed van TNFα blokkade op de vrouwelijke fertiliteit zijn geen data gepubliceerd. <i>zwangerschap</i> De moleculaire structuur van etanercept (dimeer met ligand bindingsplaats op de p75 receptor) 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. <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>kindwens (man)</i> Het effect op de spermatogenese is onbekend; er zijn nog geen aanwijzingen op ongunstige bijwerkingen.	<i>kindwens (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 biologics 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>kindwens (man)</i> Wegens gebrek aan bewijs geeft de werkgroep geen aanbeveling

Bron	Effect	Opmerkingen
		omtrekt het (door)gebruiken van biologicals bij de man met een kinderwens.
ref. 7 NVR. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. CBO-richtlijn 2009.	<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> Van etanercept is uit één gevalbeschrijving bekend dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. 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.	<i>zwangerschap</i> Het gebruik van TNFα-antagonisten 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 Enbrel (rev 41) 06-11-2014	<i>zwangerschap</i> Er zijn geen studies van Enbrel bij zwangere vrouwen. In dierstudies werd geen schade gezien bij de ongeborene of pasgeborene. Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. <i>borstvoeding</i> In dieronderzoek werd na subcutane toediening etanercept uitgescheiden in de melk. Etanercept was ook detecteerbaar in het serum van de zuigeling.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 weken na de behandeling met etanercept. <i>zwangerschap</i> Het gebruik van Enbrel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen. <i>borstvoeding</i> Besluit om of de borstvoeding te staken of de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Opmerkingen:

- Bij 50% van de vrouwen met reumatoïde artritis met een matige tot hoge ziekteactiviteit verbetert spontaan de ziekteactiviteit, ondanks het lagere gebruik van antirheumica 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)

	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