

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: infliximab

784 +
5188 t/m 5190

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 20-02-2015.	<i>zwangerschap</i> Infliximab is een monoklonaal antilichaam 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. Infliximab heeft een lange halfwaardetijd en is nog maanden na toediening in het serum aantoonbaar. Er is beperkte tot redelijke ervaring met het gebruik van infliximab tijdens de zwangerschap. De meeste ervaring bestaat met het gebruik in het eerste trimester; ervaring met gebruik gedurende de hele zwangerschap is minder groot. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat gebruik van infliximab een verhoogd risico geeft op afwijkingen. Wel zijn er in verschillende onderzoeken meetbare plasmaconcentraties van infliximab 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> Infliximab 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 infliximab in de moedermelk niet uitgesloten. In de praktijk is dit ook waargenomen, maar de gemeten concentratie in de borstvoeding is laag. Er zijn ook enkele case-reports waarin infliximab niet detecteerbaar was in de moedermelk. 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. Nadelige effecten zijn tot op heden niet gemeld.	<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 infliximab afwegen. Bij voorkeur kiezen voor een geneesmiddel waarvan meer bekend is over de risico's. Gezien het mogelijke risico op immunosuppressie bij het kind, dient stoppen met de medicatie halverwege de zwangerschap overwogen te worden indien de ziekte in remissie is. Vaccinatie van het kind met een levend verzwakt vaccin in het eerste levensjaar wordt afgeraden. 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 infliximab tijdens de borstvoeding.

Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 2 Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2013. p. 348-9,659, 778.	<i>kinderwens (man)</i> In two small case series/case reports, changes of form and motility of the sperm were described after the father's infliximab therapy. However, a comparative analysis of semen samples of 26 men on TNF-antagonists and healthy volunteers, showed no significant impairment in the patients with inactive disease receiving long-term TNF-inhibitors. Saougou reported about 14 healthy children fathered by men on infliximab therapy.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Infliximab does not need to be stopped when planning a pregnancy. <i>zwangerschap</i> 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 infliximab in the late pregnancy should not be immunized with a live vaccine before the sixth month of life. <i>borstvoeding</i> If treatment with monoclonal antibodies or other biologicals 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 20-02-2015		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-	<i>borstvoeding</i> Infliximab is usually not detectable in breastmilk and absorption is unlikely because it is probably destroyed in the infant's gastrointestinal tract. Follow-up of infants exposed in utero and breastfed during maternal infliximab therapy have	<i>borstvoeding</i> Numerous US and European experts have stated that the drug is a low risk to the nursing infant and breastfeeding can continue during infliximab use.

Bron	Effect	Opmerkingen
bin/sis/htmlgen?LACT. Geraadpleegd 23-02-2015.	found no adverse effects and normal development. The measurement of minute concentrations in the milk of some women raises the possibility of local immune suppression in the gastrointestinal tract, but levels were not high enough to be of concern for systemic immunosuppression.	
ref. 5 De Man YA et al. Reumatische ziekten bij kindwens en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A2622.	<i>kindwens (vrouw)</i> Het effect op de vruchtbaarheid is onbekend, maar 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.	<i>zwangerschap</i> TNF- α –blokkerende therapie alleen onder voorwaarden en bij ernstige activiteit Reumatische ziekte.
ref. 6 NVR. Richtlijn verantwoord gebruik van biologicals (geautoriseerde versie januari 2011).	<i>kindwens (vrouw)</i> Over de invloed van TNF- α blokkade op de vrouwelijke fertiliteit zijn geen data gepubliceerd <i>zwangerschap</i> De moleculaire structuur van infliximab (chimeer 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. Serumspiegels van infliximab waren bij vijf pasgeborenen niet verschillend van de spiegels bij hun moeders, en bleven aantoonbaar tot zelfs zes maanden post-partum: dit betekent wellicht een verlengde halfwaardetijd bij de neonat. <i>borstvoeding</i> Er zijn verschillende case reports over onschadelijkheid van borstvoeding gedurende anti-TNF α 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 TNF α 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 TNF α -blokkers 4 maal de halfwaardetijd voor de geplande conceptie gestopt te worden. <i>zwangerschap</i> TNF α -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

Bron	Effect	Opmerkingen
		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 kindwens.
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> 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 ontraden wegens gebrek aan ervaring. 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 Remicade (rev 42), 25-09-2014	<i>kinderwens (vrouw)</i> Er zijn onvoldoende preklinische data over de effecten van infliximab op de vruchtbaarheid. <i>zwangerschap</i> De klinische ervaring is te beperkt om een risico uit te kunnen sluiten. Bij ongeveer 450 prospectief gevolgde zwangerschappen (waarvan 230 tijdens het eerste trimester) tijdens het gebruik van infliximab worden geen onverwachte effecten op de zwangerschap gezien. Het remmen van TNF-α kan mogelijk de normale immuunreactie van de pasgeborene aantasten. Infliximab passeert de placenta. Bij zuigelingen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap is behandeld met infliximab werd tot 6 maanden na de geboorte infliximab in het serum gemeten. Hierdoor kunnen zuigelingen een verhoogd risico hebben op een infectie. Hierdoor wordt toediening van levende vaccins aan blootgestelde zuigeling niet aanbevolen tot 6 maanden na de laatste toediening van infliximab aan de zwangere vrouw. In dierstudies met muis-TNF-α zijn geen aanwijzingen gevonden voor zwangerschapstoxiciteit, embryotoxociteit of teratogeniciteit.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling met Remicade. <i>zwangerschap</i> Infliximab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. <i>borstvoeding</i> Onderbreek de borstvoeding tenminste 6 maanden na de behandeling met Remicade.

Bron	Effect	Opmerkingen
	<i>borstvoeding</i> Het is niet bekend of infliximab wordt uitgescheiden in de moedermelk dan wel systemisch wordt opgenomen na voedselinname. Humane immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk.	

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-richtlijn: diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen, 2008, 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