

Zwangerschap en borstvoeding

13

A. Zwangerschap

Zwangerschap heeft in het algemeen een normaal beloop bij patiënten met het syndroom van Sjögren. De uitkomsten van zwangerschap bij Sjögren zijn hetzelfde als bij controlepersonen.¹⁰ Vaak heeft men minder last van de Sjögren bij zwangerschap maar dit is geen zekerheid.

Er zijn een aantal vragen die een Sjögrenpatiënt zich moet stellen als ze zwanger wil worden. De eerste is of het grootbrengen van een kind niet te belastend is. Dit is een persoonlijke beslissing en vraagt een zorgvuldige eerlijke afweging.

De volgende onderwerpen zullen worden besproken in dit hoofdstuk:

1. het risico van het kind ook een auto-immuunziekte waaronder het syndroom van Sjögren te krijgen
2. het risico voor het kind van moeders met antistoffen tegen SSA/Ro en/of SSB/La en antifosfolipiden antistoffen
3. het risico voor het kind als de moeder geneesmiddelen gebruikt tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding
4. schildklierziekte en zwangerschap

1. Het risico voor het kind op een auto-immuunziekte

Ziekten bij eerstegraads familieleden van patiënten met het syndroom van Sjögren

Anaya *et al.* onderzochten het voorkomen van auto-immuunziekten bij 1^e-graadsfamilieleden (ouders, broers en zussen, kinderen) van 101 vrouwelijke patiënten met (primair) syndroom van Sjögren (pSS) en 124 controlepersonen zonder auto-immuunziekte.³ De leeftijd bij het begin van de ziekte was gemiddeld 45 jaar, de ziekte bestond gemiddeld 6 jaar en de gemiddelde leeftijd van beide groepen was 54 jaar. Bij 6,40%

Het bij 3,85% voorkomen van auto-immuunziekten bij eerstegraads familieleden van controlepersonen is gelijk aan wat is gevonden in de algemene bevolking⁵ en bij eerstegraads familieleden van controlepersonen in andere onderzoeken over familiale auto-immuunziekten.^{6,7}

van de familieleden van de patiënten werd een auto-immuunziekte gevonden in vergelijking met 3,85% bij familieleden van de controlepersonen (tabel 13.1). Bij de familie van de Sjögrenpatiënten kwamen het vaakst voor auto-immuunhypothyreoïdie, lupus erythematoses disseminatus (SLE) en reumatoïde artritis (RA); vijf hadden meer dan één auto-immuunziekte, drie hadden er 2, één had er 3 en één had er 4. Deze resultaten komen overeen met een eerdere kleine studie.⁴

Bij de familieleden van de Sjögrenpatiënten bleek het geslacht invloed te hebben. Negen van 101 Sjögrenpatiënten hadden een moeder met één of meer auto-immuunziekten tegen slechts één een vader. Bij de controlegroep waren er 6 moeders en 2 vaders die ook een auto-immuunziekte hadden.

De conclusie is dat het risico dat een kind van een moeder met pSS ook met een auto-immuunziekte wordt gediagnosticeerd bij een gemiddelde leeftijd van 54 jaar is 6,4%. Dit is 1,66 keer hoger dan normaal.

Tabel 13.1 Totaal aantal auto-immuunziekten bij eerstegraads familieleden van patiënten met het syndroom van Sjögren en controlepersonen.³

| auto-immuunziekte | 1 ^e -graads familie van | |
|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| | patiënten (n=876) | controles (n=857) |
| pSS | 4 | 0 |
| LED | 8 | 1 |
| RA | 15 | 10 |
| systemische sclerose | 2 | 0 |
| PBC | 1 | 0 |
| vitiligo | 4 | 3 |
| MS | 1 | 0 |
| DM type I | 3 | 1 |
| hyperthyreoïdie | 1 | 1 |
| hypothyreoïdie | 25 | 17 |

* pSS: primair syndroom van Sjögren; SLE: lupus erythematoses disseminatus; RA: reumatoïde artritis; PBC: primaire biliaire cirrhose; MS: multipole sclerose; DM: diabetes mellitus

De kans dat bij kinderen van een vrouw met het syndroom van Sjögren op 54-jarige leeftijd ook Sjögren is vastgesteld is 0,13%, *dit is niet hoger dan het normale risico*. Het risico betreft vooral dochters en zelden zonen. Ook dit is geen verschil met de gezonde populatie.

zie tekst

Dit is het vaak auto-immuunthyreoïdie (39%), gevolgd door RA (23%), SLE (12,5%), pSS (2%) en vitiligo (2%). Het risico betreft vooral dochters en zelden zonen. De kans voor eerstegraads familieleden van Sjögrenpatiënten om ook Sjögren te krijgen is dus 2% van de 6,4%, d.i. 0,13% en dus *niet hoger dan het normale risico*.

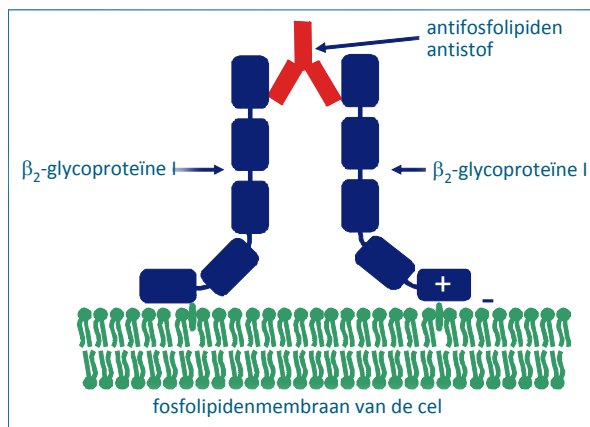
2. Ziekmakende auto-antistoffen

Antifosfolipiden antistoffen

Antifosfolipiden antistoffen (APLA) zijn niet zeldzaam bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Het is een groep van antistoffen met verschillende namen welke vooral zijn gebaseerd op de methode waarmee ze worden aangetoond. Voorbeelden zijn het lupus anticoagulans en anticardiolipine antistoffen.

APLA (figuur 13.1) kunnen trombose van aders en slagaders veroorzaken (de meeste andere oorzaken van trombose zijn beperkt tot aders *of* slagaders), een laag aantal bloedplaatjes en miskramen, vaak maar niet altijd tussen 3 en 6 maanden van de zwangerschap. Ruwweg spreekt men van het *antifosfolipiden syndroom* als er een klinisch probleem (bv. trombose, miskraam) en de antistoffen zijn aangetoond.

De behandeling bestaat uit antistolling zoals bv. acenocoumaroltabletten. Soms wordt ook een lager dosis aspirine (38-100 mg) erbij gegeven. Aspirine alleen is onvoldoende bij het antifosfolipiden syndroom.



Figuur 13.1 De antifosfolipiden antistoffen binden aan twee β_2 -glycoproteïne I moleculen. Via een nog niet opgehelderde mechanisme leidt dit via activatie van endotheelcellen en bloedplaatjes tot trombose.

Bij het antifosfolipiden syndroom is bij zwangerschap ook antistolling nodig omdat de kans op een goede afloop van de zwangerschap wordt verdubbeld. Acenocoumarol wordt dan vervangen door laagmoleculaire heparine (gewone heparine werkt hier niet), evt. in combinatie met een lage dosis aspirine. De reden hiervan is dat acenocoumarol niet mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bovendien laagmoleculaire heparine beter de placenta passeert.

Er geen consensus over de duur van de antistollingsbehandeling bij trombose door APLA. Desondanks kiezen veel artsen voor levenslange behandeling om op deze wijze de kans op levensbedreigende embolieën door trombose tegen te gaan.

Antistoffen tegen SSA/Ro en SSB/La

Kinderen van vrouwen met antistoffen tegen SSA/Ro en/of SSB/La in hun bloed lopen risico op neonatale lupus (NL) voor of na de geboorte. Deze antistoffen komen vooral bij het syndroom van Sjögren, subacute cutane lupus erythematoses (SCLE), lupus erythematoses disseminatus (LED of SLE), en reumatoïde artritis. De antistoffen komen ook voor bij een laag percentage van gezonde personen. Kinderen lopen het risico op NL ongeacht of de moeder naast de antistoffen één van de genoemde ziekten heeft of niet. Omgekeerd komt NL alleen voor bij kinderen als de moeder één of beide van de genoemde antistoffen heeft.

Klinische verschijnselen van neonatale lupus

Een ronde huiduitslag op het gezicht is soms de enige afwijking, maar de uitslag kan ook op het hele lichaam zitten (zie figuur 13.2). Huidafwijkingen ontstaan meestal in de eerste twee maanden na de geboorte en m.n. na blootstelling aan de zon. Behandeling is niet nodig omdat de uitslag zonder littekens vanzelf verdwijnt omdat de antistoffen tussen de leeftijd van 4-6 maanden verdwijnen. Het enige dat nodig is is dat het kind uit de zon blijft.

Een congenitaal hartblok ontstaat bij 15-30% van de kinderen met NL. Meer dan de helft van hen heeft uiteindelijk een pacemaker nodig.

Vrouwen met antistoffen tegen SSA/Ro hebben ongeveer 2-10% kans dat hun kind NL krijgt, waarvan 20% met een congenitaal hartblok. Een volgend kind na een kind met NL heeft meer kans om NL te krijgen, ongeveer 25-30% of hartverschijnselen van NL (167%).^{9,11} De diagnose bij de moeder heeft geen invloed op de afloop van een volgende zwangerschap.¹¹ De kans op herhaling hangt niet samen met eerder gebruik van corticosteroïden. Een dodelijke afloop bij het eerste kind met cardiale NL had geen invloed op de kans op cardiale NL bij een volgend kind. Het risico op cardiale NL was onafhankelijk van het geslacht van het kind.¹¹



Figuur 13.2 De meest voorkomende huiduitslag bij neonatale lupus

Kinderen die NL hebben gehad hebben niet een verhoogd risico om later een of andere vorm van lupus erythematoses te ontwikkelen. Volgens één publicatie is er een iets verhoogd risico op andere auto-immuunziekten. In een studie met 49 kinderen die NL hadden gehad en 45 broers of zussen die geen NL hadden gehad, kregen 6 kinderen een auto-immuunziekte op 14 jarige leeftijd: thyreoïditis van Hashimoto, psoriasis en iritis, diabetes mellitus type 1 en psoriasis, congenitale hypothyreoïdie en nefrotisch syndroom en twee met jeugdreuma. Al deze 6 kinderen hadden NL gehad.

Vroege opsporing van neonatale lupus

Alleen vrouwen met antistoffen tegen SSA/Ro en/of SSB/LA lopen risico op een kind met NL. Ze moeten voorlichting krijgen dat hun kind huiduitslag kan krijgen na blootstelling aan de zon maar dat dit verder onschuldig is, in tegenstelling tot een hartblok.

Een hartblok bij NL kan ontstaan tussen de 15^e en 25^e week van de zwangerschap en kan worden ontdekt met een foetaal cardiogram ("hartfilmpje"). Een normaal foetaal cardiogram sluit niet uit dat binnen een week een uitgebreid hartblok of cardiomyopathie kan ontstaan zonder dat er tevoren een 1^e-graadshartblok is vastgesteld.² Maar als de hartfrequentie tussen de 15^e en 25^e week normaal is gebleven bestaat er daarna geen risico meer op een hartblok.

Er is een vrouw beschreven met antistoffen tegen SSA/Ro en SSB/La waarvan het kind in de 19^e zwanger-

Tabel 13.2 Klinische verschijnselen van neonatale lupus
(ze hoeven niet alle aanwezig te zijn)

- huiduitslag
- laag aantal witte of rode bloedcellen of bloedplaatjes
- (milde) hepatitis
- hartblok
- andere hartafwijkingen

schapsweek een hartblok ontwikkelde en de vrouw onmiddellijk werd behandeld met 4 mg dexametason per dag. De hartslag van het kind normaliseerde binnen 6 weken.¹ Bij een andere vrouw met sterke titers antistoffen tegen SSA/Ro werd een foetaal AV-blok (hartslag 61 per minuut) en aanwijzingen voor fibrose van de rechter hartkamer op de hartecho bij 18 weken zwangerschap. Er bestond een 2:1 AV-blok en zo nu en dan onafhankelijke slagen van boezem en kamer (3^e-graadshartblok). Er werd gestart met 4 mg dexametason en binnen een week steeg de hartfrequentie tot 120-125/minuut bij een 1^e-graadshartblok (PR-interval 145 ms) en incidentele voortijdige boezemcontracties. In de laatste 3 maanden verdwenen de meeste afwijkingen, m.u.v. een 1^e-graadshartblok dat op 3-jarige leeftijd nog bestond maar met normale hartfunctie, groei en ontwikkeling.⁸ Een 3^e-graadshartblok door antistoffen tegen SSA/Ro is onherstelbaar.

Friedan *et al.* bestudeerden 98 vrouwen met antistoffen tegen SSA/Ro.² Van de 16^e tot 26^e week werden wekelijks echocardiogrammen gemaakt. Een PR-interval >150 ms werd als verlengd beschouwd en als teken van een 1^e-graadshartblok. Bij 10 kinderen ontstond er NL waarvan er 4 met alleen de huiduitslag, 3 hadden een 3^e-graadshartblok, bij niet één was er tevoren een abnormaal PR-interval. Bij twee foetussen werd vóór of ín de 22^e week een PR-interval >150 ms ontdekt, bij beiden herstelde dit binnen een week op 4 mg dexametason per dag. Het ECG van één ander kind toonde een verlengd PR-interval op 3-jarige leeftijd ondanks dat dit tijdens de zwangerschap normaal was. Als het ECG bij de geboorte normaal was ontwikkelde later geen 1^e-graadshartblok.

Een hartblok trad op bij 3 van 16 (19%) zwangerschappen van moeders die eerder een kind hadden met een congenitaal hartblok (CHB) en bij 3 van 74

Eerstegraads AV-blok bij neonatale lupus

Herstel is beschreven van een 1^e-graads AV-blok bij kinderen met neonatale lupus nadat de moeders onmiddellijk werd behandeld met 4 mg dexametason per dag.^{1,2,8}

Tabel 13.3 Indeling van een aantal geneesmiddelen op basis van het risico van het kind tijdens de zwangerschap.⁹ *Zie ook de waarschuwing op deze pagina.*

| <i>waarschijnlijk veilig</i> | <i>riskant</i> | <i>gevaarlijk</i> |
|---------------------------------|----------------|--------------------------------|
| amitriptyline | chlorpromazine | chlorambucil |
| amoxicilline | ciclosporine | chloramphenicol |
| aspirine (alleen lage dosis) | diazepam | cocaïne |
| atenolol | haloperidol | cyclofosfamide |
| azathioprine | sulfasalazine | ergotamine |
| captotril | 5-ASA | methotrexaat |
| chloroquine | temazepam | metroclopramide |
| chlorothiazide | tramadol | metronidazol |
| cimetidine | | NSAIDs (allemaal) ^b |
| colchicine | | fenobarbital |
| co-trimoxazol | | |
| dapson | | |
| hydroxychloroquine ^a | | |
| nifedipine | | |
| prednisolon | | |
| propranolol | | |

^a patiënten met het syndroom van Sjögren wordt meestal aangeraden hydrochloroquine maar patiënten met lupus erythematodes disseminatus (SLE) moeten doorgaan

^b alle prostaglandinesyntheseremmers zoals ibuprofen, naproxen, diclofenac etc. inclusief de selectieve cox-2 remmers zijn gevaarlijk voor de foetus omdat ze de ductus arteriosus (ductus van Botalli) vroegtijdig doen sluiten

zwangerschappen (4%) bij moeders zonder CHB of huiduitslag bij eerdere kinderen.

Uit deze gegevens kan de conclusie worden getrokken dat een 1^e-graadshartblok bij NL kan herstellen als de moeder direct wordt behandeld met 4 mg dexamethason per dag.

3. Medicatie

Veel geneesmiddelen kunnen het beste worden vermeden bij zwangerschap omdat niet zeker is dat ze veilig zijn voor het kind (zie tabel 13.3).

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) is veilig gebleken

WAARSCHUWING

De informatie over de veiligheid van geneesmiddelen bij zwangerschap voor het ongeboren kind is bedoeld als achtergrondinformatie.

RAADPLEEG ALTIJD UW EIGEN ARTS VOOR ALLE VRAGEN OVER HET RISICO VAN GENEESMIDDELENGEBRUIK BIJ ZWANGERSCHAP.

bij zwangerschap en borstvoeding maar wordt meestal gestopt tenzij de patiënt SLE heeft. Recent werden alle Engelstalige artikelen tussen 1982 en 2007 over hydroxychloroquine (HCQ) geanalyseerd.¹² Er werd gevonden dat bij zwangere vrouwen m.n. HCQ de activiteit van SLE verminderde zonder schadelijke gevolgen voor het kind. De conclusie luidde dat het merendeel van patiënten met SLE *permanent moet worden behandeld met HCQ* ongeacht de ernst van de ziekte en dat de behandeling bij zwangerschap moet worden voortgezet. Op grond van de veiligheid van HCQ bij SLE kan men er vanuit gaan dat dat ook geldt bij andere ziekten. Bij minder gevaarlijke ziekten dan SLE, zoals bv. het syndroom van Sjögren, kan het echter minder noodzakelijk zijn om de behandeling voort te zetten tijdens zwangerschap omdat er meestal geen risico's kleven aan het stoppen ervan.

Prednisolon and lage doseringen aspirin (maximaal 100 mg/dag) zijn eveneens veilig gebleken bij zwangerschap. De meeste andere geneesmiddelen kunnen veelal beter worden gestopt bij zwangerschap, zoals bv. pilocarpine. In het algemeen moeten ontstekingsremmer die de prostaglandinesynthese remmen worden gestopt (zie hoofdstuk 5). Een speciaal risico geldt voor deze middelen in de laatste 3 maanden van de zwangerschap omdat ze vroegtijdige sluiting van de *ductus arteriosus* (ductus Botalli) kunnen veroorzaken,

“Oude geneesmiddelen zijn veiliger dan nieuwe”

Veiligheidsinformatie over geneesmiddelen die lang op de markt zijn kunnen in de regel als betrouwbaarder worden beschouwd dan die over geneesmiddelen die kort op de markt zijn. Men mag er ook van uitgaan dat de meeste bijwerkingen bekend zijn van geneesmiddelen die ze lang op markt zijn en veel worden gebruikt. De lijst van bijwerkingen is daardoor wel langer dan van nieuwe geneesmiddelen.

waarschijnlijk vooral door het cox-2 remmende effect (zie hoofdstuk 5). De *ductus arteriosus* is een bloedvat dat de aorta verbindt met de longslagader, een bypass voor de nog onderontwikkelde longen. Sluiting gebeurt gewoonlijk direct na de geboorte. Sluiting voor de geboorte vormt een enorme belasting voor het hart van het kind omdat het bloed noodgedwongen door de onderontwikkelde longen moet worden geperst.

4. Schildklierziekte en zwangerschap

Vrouwen die worden behandeld met schildklierhormoon moeten de dosis met de helft verhogen gedurende de zwangerschap om nadelige effecten van (subklinische) hypothyreïdie op het kind te voorkómen. Controle van TSH en vrij schildklierhormoon in het bloed heeft in deze periode nauwelijks of geen nut omdat niet bekend is wat de streefwaarden zouden moeten zijn.

B. Borstvoeding**Medicatie**

Gebruik geen medicatie bij borstvoeding tenzij noodzakelijk en veiligheid vaststaat. Sommige geneesmiddelen zijn veilig voor volwassenen maar schadelijk voor kinderen. Sommige geneesmiddelen kunnen in moedermelk worden geconcentreerd waardoor het kind meer geneesmiddel binnenkrijgt dan verwacht. Als medicatie noodzakelijk is, let dan op de volgende punten:

- gebruik het veiligste effectieve medicijn
- neem de medicatie direct na de borstvoeding om zoveel mogelijk tijd te krijgen tussen inname en borstvoeding
- laat indien mogelijk de concentratie van het geneesmiddel in het bloed van de baby bepalen

Het gebruik van hydroxychloroquine bij borstvoeding wordt als veilig beschouwd.

Literatuur

1. Theander E, Brucato A, Gudmundsson S, *et al.* Primary Sjögren's syndrome - treatment of fetal incomplete atrioventricular block with dexamethasone. *J Rheumatol* 2001; 28:373-6.

2. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, *et al.* Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:485-93.
3. Anaya J, Tobon GJ, Vega P, *et al.* Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2227-34.
4. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, *et al.* Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101:748-56.
5. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003;2:119-25.
6. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, *et al.* Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain* 2000;123:1102-11.
7. Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:434-7.
8. Adams LL, Gungor S, Salim M, *et al.* Regression of fetal heart block and myocardial echogenicity with steroid therapy in maternal Sjögren's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Oct 6. [Epub ahead of print] PMID: 18839397
9. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998;19:389-410.
10. Haga H-J, Gjesdal CG, Koksvik HS, *et al.* Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control study. *J Rheumatol* 2005;32:1734-6.
11. Brucato A, Doria A, Frassi M, *et al.* Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002;11:716-21.
12. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2008 Dec 22. [Epub ahead of print] PMID: 19103632
9. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:107-10.
10. Martin V, Lee LA, Askanase AD, *et al.* Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002;46:2377-83. PMID: 12355485
11. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, *et al.* Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009;60:3091-7.

Laatste wijzigingen

| datum | wijziging |
|-------|-----------|
|-------|-----------|

| | |
|------------|-----------------------------|
| 17.12.2011 | vertaling in het Nederlands |
|------------|-----------------------------|