

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2023

Chronische huidaandoeningen veilig behandelen tijdens zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap en de borstvoeding kan de toestand van de huid verbeteren of stabiel blijven, maar het is ook mogelijk dat reeds bestaande aandoeningen verergeren.

We baseren ons voor dit artikel op een artikel van *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) van april 2023. De inhoud hebben we **aangepast aan de Belgische context** en afgetoetst aan onze bronnen voor zwangerschap en borstvoeding. Volgende huidaandoeningen worden besproken: acne, eczeem en atopische dermatitis, acne, psoriasis en rosacea¹.

Bepaalde **orale** geneesmiddelen zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap omdat ze teratogeen zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval voor **retinoïden**, **methotrexaat** en **mycofenolaat mofetil** (een immunosuppressivum).

Met **lokaal** toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen meestal heel klein wegens de lage systemische concentratie.

Inleiding

Chronische huidaandoeningen kunnen verbeteren of stabiel blijven tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Huidaandoeningen kunnen echter ook verergeren of er kunnen nieuwe aandoeningen ontstaan. Wanneer een vrouw met een chronische huidaandoening, zwanger wil worden, wordt de conceptie best gepland op een moment dat de ziekte onder controle is, met een veilig geneesmiddel in de laagst mogelijke dosis¹.

Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding heel klein wegens de lage systemische concentratie. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht.

Eczeem en atopische dermatitis

Voor een update over de lokale behandeling van eczeem, zie ons artikel in de Folia van januari 2023.

- Eczeem wordt in de eerste plaats **lokaal** behandeld met een combinatie van **emolliëntia** en **corticosteroiden**.
- Bij vrouwen met matig tot ernstig eczeem kan **UVB fotherapie** gebruikt worden¹.
- Bij ernstig eczeem wordt soms behandeling met de lokale immunomodulatoren van de klasse van de **calcineurine-inhibitoren** overwogen.
- Als de lokale therapie onvoldoende is bij ernstig of refractair eczeem kan oraal **azathioprine** of **ciclosporine** overwogen worden.
- Sommige orale immunomodulatoren (*abrocitinib*, *baricitinib*, *upadacitinib*) hebben als indicatie de behandeling van matig tot ernstig eczeem. Deze middelen zijn af te raden tijdens de zwangerschap en worden hier daarom niet besproken (zie 12.3. Immunomodulatoren).

Lokale behandelingen

Corticosteroiden

Toepassing van lokaal toegepaste corticosteroiden leidt tot een lage systemische absorptie, waardoor de kans op problemen tijdens de zwangerschap of borstvoeding klein is (zie 5.4. Corticosteroiden). Ze kunnen daarom veilig gebruikt worden vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, mits de behandelduur zo kort mogelijk is, het oppervlak beperkt is en de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden.

Laag geboortegewicht en **bijnierschorsinsufficiëntie** kunnen optreden bij de pasgeborene, bij gebruik

door de moeder van hoge doses of van sterk werkzame tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband, en bij langdurig en uitgebreid gebruik. Indien het nodig is om een sterk werkzaam preparaat voor langdurig en uitgebreid gebruik toe te passen, is het aangeraden om tijdens de zwangerschap de groei van het ongeboren kind te controleren. Na de geboorte wordt aangeraden om te controleren op bijnierschorsinsufficiëntie bij de pasgeborene (zie 15.2 Corticosteroiden).

Bij zwangere vrouwen worden dus best **zwak werkzame preparaten** toegepast, **zo kort mogelijk en op zo klein mogelijk oppervlak**².

Immunomodulatoren

Er zijn **weinig gegevens** over het gebruik van de lokaal toegepaste calcineurine-inhibitoren pimecrolimus en tacrolimus tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, en het is dus niet mogelijk om een definitieve uitspraak te doen over hun veiligheid van gebruik. Deze topische immunomodulatoren worden toch als *relatief veilig* beschouwd tijdens de zwangerschap wanneer ze voorzichtig en op kleine oppervlakken worden gebruikt (zie 15.11. Immunomodulatoren)⁴. Zoals voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de zwangerschap en borstvoeding klein wegens de lage systemische concentraties.

UVB fototherapie

Fototherapie met UVB-stralen wordt als veilig beschouwd tijdens zwangerschap en borstvoeding. De therapie wordt 2 tot 3 keer per week toegepast bij matig tot ernstig eczeem.¹ Fototherapie met smalspectrum-UVB, zonder toediening van fotosensibiliserende geneesmiddelen, lijkt geen bijzonder risico te vormen bij zwangerschap⁷.

Systemische behandelingen

Systemische immunomodulatoren

Azathioprine en ciclosporine kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding, volgens het *Drug and Therapeutics Bulletin* artikel waarop wij ons baseren.

Azathioprine

In de Belgische richtlijnen wordt azathioprine alleen gebruikt bij zeer ernstig eczeem.

- *Zwangerschap*: er zijn geen aanwijzingen voor een teratogeen effect met azathioprine. Het is echter af te raden in het 3e trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.⁶ Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap (zie 12.3.1.2. Azathioprine).
- *Borstvoeding*: de metabolieten van azathioprine gaan in geringe hoeveelheden over of zijn niet meetbaar in de moedermelk. Tot nu toe zijn er geen nadelige effecten bij de zuigeling gemeld. Op basis van deze gegevens lijkt borstvoeding mogelijk tijdens een behandeling met azathioprine^{2, 5, 6}.

Ciclosporine

In de Belgische richtlijnen wordt ciclosporine alleen gebruikt bij zeer ernstig eczeem.

- *Zwangerschap*: bij gebruik tijdens zwangerschap is er een verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij de pasgeborene als gevolg van beenmergdepressie.
- *Borstvoeding*: het gebruik van ciclosporine tijdens de borstvoeding kan nadelige effecten hebben voor het kind. (zie 12.3.1.4.1 Ciclosporine).

Risico's van mycofenolzuur

Mycofenolzuur is **gecontra-indiceerd** tijdens zwangerschap en borstvoeding.

- *Zwangerschap*: **mycofenolzuur is gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap **wegens een teratogeen**,

abortief en mutageen effect.

- *Borstvoeding*: mycofenolzuur heeft een lange halfwaardetijd en wordt gemetaboliseerd in de lever door glucuronidering. Hierdoor is er een theoretisch risico van accumulatie bij de zuigeling. Mycofenolzuur mag daarom **niet gebruikt** worden tijdens de borstvoeding^{4,6}.

Acne

Niet-antibiotische middelen, zoals benzoylperoxide, zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne. Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld.

Een **lokaal antibioticum** (erythromycine of clindamycine) in combinatie met **benzoylperoxide** kan worden voorgesteld tijdens de zwangerschap.¹ Bij ernstige papulopustuleuze acne beveelt BAPCOC azitromycine of doxycycline aan, als orale behandeling nodig is. We bespreken hieronder het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap.

Lokale behandelingen*Benzoylperoxide*

- *Zwangerschap*: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend**. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen (zie 15.5.1. Benzoylperoxide). Benzoylperoxide kan dus op elk moment van de zwangerschap overwogen worden.
- *Borstvoeding*: ook tijdens de borstvoeding is het risico van gebruik laag. Het mag dus gebruikt worden tijdens de hele borstvoedingsperiode⁴.

Antibiotica

- *Zwangerschap*. Clindamycine en erythromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend**. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen (zie 15.5.2. Lokale antibiotica).
- *Borstvoeding*:
 - Erythromycine komt in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Dit maakt nadelige effecten via de moedermelk onwaarschijnlijk. Het kan dus gebruikt worden tijdens de borstvoeding.^{2, 4}
 - Clindamycine kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.^{2, 4}

Retinoïden

- *Zwangerschap*: de klinische gegevens suggereren dat de risico's van lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen) waarschijnlijk gering zijn gezien hun zeer beperkte resorptie. In de SKP's worden de lokale retinoïden uit voorzorg wel gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Voor de lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) (zie 15.5.4. Lokale retinoïden).
- *Borstvoeding*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).^{2, 4}

Systemische behandelingen*Retinoïden***Retinoïden**

- *Zwangerschap*: **retinoïden zijn sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Daarom zijn ze gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden** (zie 15.5.6. Isotretinoïne).^{4, 5}
- *Borstvoeding*: isotretinoïne en acitretine zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de borstvoedingsperiode.^{2, 4}

*Antibiotica***Tetracyclines**

- *Zwangerschap*: Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar. Het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is **gecontra-indiceerd** (zie 11.1.3. Tetracyclines).
- *Borstvoeding*: het is beter om langdurig gebruik van tetracyclines te vermijden, zoals bij acne bijvoorbeeld.^{2,4}

Neomacroliden

- *Zwangerschap*: de gegevens over het gebruik van azithromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Het kan dus op elk moment van de zwangerschap gebruikt worden.^{2,4}
- *Borstvoeding*: neomacroliden kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens de borstvoeding. De hoeveelheid werkzame stof die overgaat in de moedermelk is namelijk zeer klein. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheden een nadelig effect hebben op de zuigeling.^{2,4}

Psoriasis

De behandeling van psoriasis is globaal dezelfde als voor niet-zwangere patiënten en hangt af van de ernst van de psoriasis en het stadium van de zwangerschap¹ [zie ook 15.7. Psoriasis en Folia maart 2018].

- Lichte tot matige psoriasis wordt voornamelijk lokaal behandeld met een combinatie van **emolliëntia** en **lokale corticosteroiden** (zie *Lokale corticosteroiden* hierboven).
- Behandeling met **UVB-fototherapie** kan veilig worden gebruikt als tweede keuze bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven¹ (zie *UVB-fototherapie* hierboven). UVA-fototherapie met psoralenen wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis, maar het gebruik van psoralenen wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Behandeling met **TNF-remmers** kan worden overwogen bij vrouwen die niet reageren op lokale behandelingen en fototherapie, of bij vrouwen met ernstige refractaire vormen van psoriasis.
- In het artikel van het *Drug and Therapeutics Bulletin* wordt het gebruik van **salicylzuur** en **vitamine D-derivaten** niet besproken.

Lokale behandelingen

Corticosteroiden

Corticosteroiden kunnen veilig gebruikt worden vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, mits de behandelduur zo kort mogelijk is, het oppervlak beperkt is en de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden (zie *Lokale corticosteroiden* hierboven).

Salicylzuur en vitamine D-derivaten

- Vitamine D-analogen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (zie 15.7.1. Vitamine D-analogen).
- Salicylzuur: de gegevens over gebruik op kleine oppervlakken en voor korte duur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen eenduidige aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van studies of praktijkervaring) (zie 15.7.2. Corticosteroiden + salicylzuur).

Systemische behandelingen

Immunomodulatoren

- *Zwangerschap*: wanneer een immunomodulator wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis tijdens de zwangerschap, lijkt de literatuur de voorkeur te geven aan een TNF-remmer boven een interleukine-inhibitor, gezien de ruimere gebruikservaring tijdens de zwangerschap.¹ De ervaring levert geruststellende resultaten op, vooral voor **adalimumab** en **certolizumab** (zie 12.3.2.1. TNF-remmers).
 - Wegens een mogelijk risico van immunosuppressie bij de pasgeborene bij gebruik in het derde trimester, kan overwogen worden om TNF-remmers vóór het derde trimester te stoppen indien de

ziekte in remissie is en de kans op herhal klein is.

- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, **dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden** (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- De toediening van een levend vaccin aan een zuigeling die borstvoeding krijgt terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aanbevolen. Tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

Methotrexaat

- *Zwangerschap*: **Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, ook bij lage doseringen**, vanwege het risico op aangeboren afwijkingen en abortus¹.
- *Borstvoeding*: de overgang in de moedermelk is beperkt maar methotrexaat blijft lang aanwezig in het lichaam, zeker bij neonaten. Daarom is methotrexaat, zelfs in lage dosering, **gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding**^{4,6}. (zie 9.2.1 Methotrexaat)

Psoralenen en UVA-fototherapie

- *Zwangerschap*: uit voorzorg wordt het gebruik van PUVA en psoralenen tijdens de zwangerschap **afgeraden** (zie 15.7.5. Psoralenen).
- *Borstvoeding*: borstvoeding is **gecontra-indiceerd** wegens fototoxiciteit bij het kind (zie 15.7.5. Psoralenen).

Rosacea

De behandeling van rosacea tijdens de zwangerschap is globaal dezelfde als bij niet-zwangeren, maar er zijn enkele belangrijke waarschuwingen¹.

- Voor de behandeling van rosacea tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt een **lokale behandeling met metronidazol of azelaiïnezuur** voorgesteld. Dit zijn de best onderbouwde opties bij papulopustuleuze rosacea, ook buiten de zwangerschap. De verschillen tussen deze producten wat betreft werkzaamheid en veiligheid zijn onduidelijk.
- Er zijn weinig gegevens over het gebruik van **ivermectine lokaal** tijdens zwangerschap en borstvoeding¹(zie 15.6. Rosacea).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van **brimonidine** lokaal tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het wordt dus meestal niet gebruikt bij rosacea tijdens de zwangerschap en borstvoeding^{1,3} (zie 15.6. Rosacea).
- Azitromycine oraal wordt in *Drug and Therapeutics Bulletin* voorgesteld als alternatief bij onvoldoende respons op lokale behandeling¹. De gegevens over het gebruik van azithromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Het kan dus op elk moment van de zwangerschap gebruikt worden.^{2,4}
- Het gebruik van tetracycline en doxycycline tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is **gecontra-indiceerd**. Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar (zie 11.1.3. Tetracyclines).

Lokale behandelingen

Metronidazol

- *Zwangerschap*: de gegevens over lokaal gebruik van metronidazol tijdens de zwangerschap zijn uitgebreid en **geruststellend** (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen) (zie 15.6. Rosacea). Metronidazol kan dus op elk moment van de zwangerschap lokaal gebruikt worden.
- *Borstvoeding*: metronidazol kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.^{2,4}

Azelaiïnezuur

- *Zwangerschap*: de gegevens over lokaal gebruik van azelaïnezuur tijdens de zwangerschap zijn **geruststellend** (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen) (zie 15.5.3. Azelaïnezuur). Het kan dus op elk moment van de zwangerschap worden gebruikt.
- *Borstvoeding*: azelaïnezuur kan op de huid worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het nauwelijks in het lichaam wordt opgenomen.^{2,4}

Ivermectin

- *Zwangerschap*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar) (15.6. Rosacea).^{2, 4}
- *Borstvoeding*: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).^{2, 4}

Specialiteitsnamen:

- Azelaïnezuur: Skinoren® (zie Repertorium).
- Acitretine: Neotigason® (zie Repertorium).
- Adalimumab: Amgevita®, Hykyndra®, Huilo®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflyma® (zie Repertorium).
- Azathioprine : Azathioprin(e), Imuran® (zie Repertorium).
- Benzoylperoxide: Benzac®, Pangel® (zie Repertorium).
- Certrolizumab: Cimzia® (zie Repertorium).
- Ciclosporine : Neoral-Sandimmun®, Sandimmun® (zie Repertorium).
- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotretinoïne EG®, Roaccutane® (zie Repertorium).
- Ivermectine: Soolantra® (zie Repertorium).
- Methotrexaat: Ledertrexate® (zie Repertorium).
- Metronidazol: Rozex® (zie Repertorium).
- Mycofenolzuur : Cellcept®, Mycophenolat Mofetil Sandoz®, Myfenax®, Myfortic® (zie Repertorium).
- Pimecrolimus: Elidel® (zie Repertorium).
- Tacrolimus: Protopic®, Takrozem® (zie Repertorium).

Bronnen

- 1 De Caux, D., Mariappa, G., Perera, G., & Girling, J. (2023). Prescribing for pregnancy: chronic skin diseases. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 61(4), 55-60.
- 2 LAREB
- 3 Kurver M, Van Putten S, Verduijn. NHG behandelrichtlijnen "Rosacea ». Gepubliceerd: september 2020. Laatste aanpassing: mei 2022.
- 4 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (France): Le CRAT
- 5 NICE, Acne vulgaris: management, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>
- 6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, betalend)
- 7 Patients atteints d'eczéma atopique, *La Revue Prescrire* 2023.
- 8 Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):958-964. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.016.
- 9 Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):132-3. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1614.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.