

## ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

# Het effect van paternaal gebruik van azathioprine, methotrexaat of mycofenolzuur op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het kind: een critically appraised topic (CAT)

F.M. Garritsen<sup>1</sup>, M.P.H. van den Broek<sup>2</sup>, A.D. van Zuilen<sup>3</sup>, H.H. Fidler<sup>4</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>5</sup>, P.I. Spuls<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Aios en PhD student Dermatologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Ziekenhuis apotheker, UMC Utrecht en St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

<sup>3</sup> Nefroloog, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Maag-lever-darmarts, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Dermatoloog, UMC Utrecht

<sup>6</sup> Dermatoloog, AMC Amsterdam

Correspondentieadres:

Floor Garritsen

E-mail: [f.m.garritsen@umcutrecht.nl](mailto:f.m.garritsen@umcutrecht.nl)

## ACHTERGROND

Orale immunosuppressiva, zoals ciclosporine A (CsA), azathioprine (AZA), methotrexaat (MTX), mycofenolzuur (MPA) en mycofenolaatmofetil (MMF) worden steeds vaker voorgeschreven aan patiënten met chronische huidziekten. Deze medicatie wordt ook regelmatig voorgeschreven aan jonge patiënten met een kinderwens. Het is bekend dat paternaal medicatiegebruik effect kan hebben op de fertiliteit, maar ook op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het kind. Over het gebruik van ciclosporine is de literatuur eenduidig: het kan veilig gebruikt worden door mannen met een kinderwens. In de dagelijkse praktijk bestaat echter geen eenduidige conclusie over de risico's en adviezen voor mannen met een kinderwens, die worden behandeld met andere orale immunosuppressiva (AZA, MTX, MPA en MMF) voor de huidziekten constitutioneel eczeem en psoriasis.

In verschillende richtlijnen lopen de adviezen erg uiteen. Sommige richtlijnen geven het advies van cryopreservatie, waar andere richtlijnen helemaal niet spreken over de risico's van deze medicatie bij mannen met een kinderwens.<sup>1,2</sup>

Omdat onduidelijkheid over het gebruik van deze orale immunosuppressiva bij mannen met een kinderwens voor ons bleef bestaan, werd een *critically appraised topic* (CAT) uitgevoerd naar het effect van paternaal gebruik van AZA, MTX, MPA en MMF op zwangerschap en de gezondheid van het kind.

## METHODE

Een systematische search werd uitgevoerd in PubMed, Embase, GREAT en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases op 19 oktober 2015. Titels en abstracts werden gescreend op relevantie voor onze klinische vraag. Studies die keken naar het effect van paternaal gebruik van AZA, MTX, MPA en MMF op zwangerschap en de gezondheid van het kind werden geïncludeerd. Studies die alleen keken naar de kwantiteit en de kwaliteit van het sperma, zonder te kijken naar de effecten op de voortgebrachte zwangerschap, werden geëxcludeerd.

Alle artikelen werden beoordeeld op kwaliteit, waarbij het in het bijzonder werd gewaardeerd wanneer studies een volledig overzicht gaven van alle factoren die van invloed kunnen zijn op de zwangerschapsuitkomst, zoals comorbiditeiten en medicatiegebruik van beide ouders.

Tabel 1. Samenvatting van de geïncludeerde studies.

Drug	Studies	Aantal zwangerschappen	Aantal vroeggeboorten	Aantallen spontane abortus	Aantallen laag geboortegewicht	Aantal congenitale malformaties
AZA en 6-MP	14	642	16	40	6	33
MTX	13	279	10	19	0	13
MPA en MMF	4	392	21	30	8	16

6-MP 6 mercaptopurine; AZA azathioprine; MMF mycofenolaatmofetil; MPA mycofenolzuur; MTX methotrexaat

**Search 19-10-2015**

(‘male’ OR ‘man’ OR ‘men’ OR ‘paternal’) AND (‘pregnancy’ OR ‘conception’) AND (‘azathioprine’ OR ‘Imuran’ OR ‘AZA’ OR ‘MTX’ OR ‘methotrexate’ OR ‘metotrexate’ OR mycophenolate’ OR ‘mycophenol’ OR ‘mycophenolic’ OR ‘mycophenolaat’ OR ‘cellcept’ OR ‘celcept’ OR ‘myfortic’)

**RESULTATEN**

26 artikelen werden geïncludeerd voor data-extractie (tabel 1). De studies hadden veelal een verschillende opzet (enkele retrospectieve vragenlijststudies, enkele prospectieve observationele studies en case reports). Er was geen mogelijkheid voor een meta-analyse van de data en daarom is het meer een beschrijvende review. Informatie over dosis, duur van behandeling, comorbiditeiten en medicatiegebruik van beide ouders ontbrak veelal.

In slechts negen van de 26 studies werd een vergelijking gemaakt van de resultaten met een gezonde controlepopulatie. In zeven van deze negen studies werd geconcludeerd dat er geen verschil is in het risico op negatieve zwangerschapuitkomsten tussen mannen die behandeld werden met orale immunosuppressiva en de gezonde controlepopulatie.

Een studie concludeerde dat er een toegenomen risico was op congenitale malformaties bij kinderen van wie de vader tijdens de conceptie werd behandeld met AZA of 6-MP (adjusted risk 1,8, 95% CI 0,7-5,0).<sup>3</sup> Een andere studie concludeerde dat het risico op complicaties significant hoger was in de groep die behandeld werd met 6-MP in de drie maanden voorafgaand aan de conceptie, in vergelijking met mannen die behandeld werden in 3-6 maanden voorafgaand aan de behandeling (p = 0,013, OR 16,0; 95% CI 1,6-161) en mannen die helemaal niet behandeld waren (p = 0,002, OR 19,6; 95% CI 3,1-122).<sup>4</sup>

**CONCLUSIE**

Orale immunosuppressiva worden veel gebruikt voor chronische huidziekten, ook bij mannelijke patiënten met een kinderwens. Het is van belang dat dermatologen op de hoogte zijn van de mogelijke risico’s van het gebruik van orale immunosuppressiva gedurende conceptie.

In deze CAT concludeerden de meeste studies over AZA, MTX en MPA dat er geen toegenomen risico

was op negatieve zwangerschapuitkomsten of risico’s voor de gezondheid van het kind. Toch werden vroeggeboorte, spontane abortus, laag geboortegewicht en congenitale malformaties beschreven, met wisselende incidenties. Daarom kan een mogelijk risico voor de zwangerschap of de gezondheid van het kind bij het gebruik van AZA, MTX en MPA niet volledig worden uitgesloten.

Voor de klinische praktijk adviseren wij dermatologen om met hun mannelijke patiënten voor de start van AZA, MTX, MPA of MMF te spreken over een eventuele kinderwens. Het is noodzakelijk om de resultaten uit wetenschappelijk onderzoek met de patiënt te bespreken en om te benadrukken dat er verschillen en tegenstrijdigheden bestaan in de studies en richtlijnen. De voordelen en risico’s van het starten van orale immunosuppressiva bij een actieve kinderwens dienen te worden afgewogen. Een multidisciplinair overleg zou van toegevoegde waarde kunnen zijn. Indien het mogelijk is, wordt voor deze patiëntengroep de voorkeur gegeven aan het gebruik van CsA.

Het prospectief registeren van zwangerschappen door mannen die behandeld worden met orale immunosuppressiva kan van grote waarde zijn voor toekomstige aanbevelingen.

*De complete studie kan worden nagelezen in de april editie 2017 van Br J Dermatol.*<sup>5</sup>

**LITERATUUR**

1. Farmacotherapeutisch kompas. Beschikbaar via: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (Voor het laatst geconsulteerd op 31 maart 2015).
2. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
3. Nørgård B, Pedersen L, Jacobsen J, et al. The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:679-85.
4. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-8.
5. Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, et al. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2017;176:866-77.