



Zwangerschap en inflammatoire dermatosen/systeemziekten

H.B. Thio

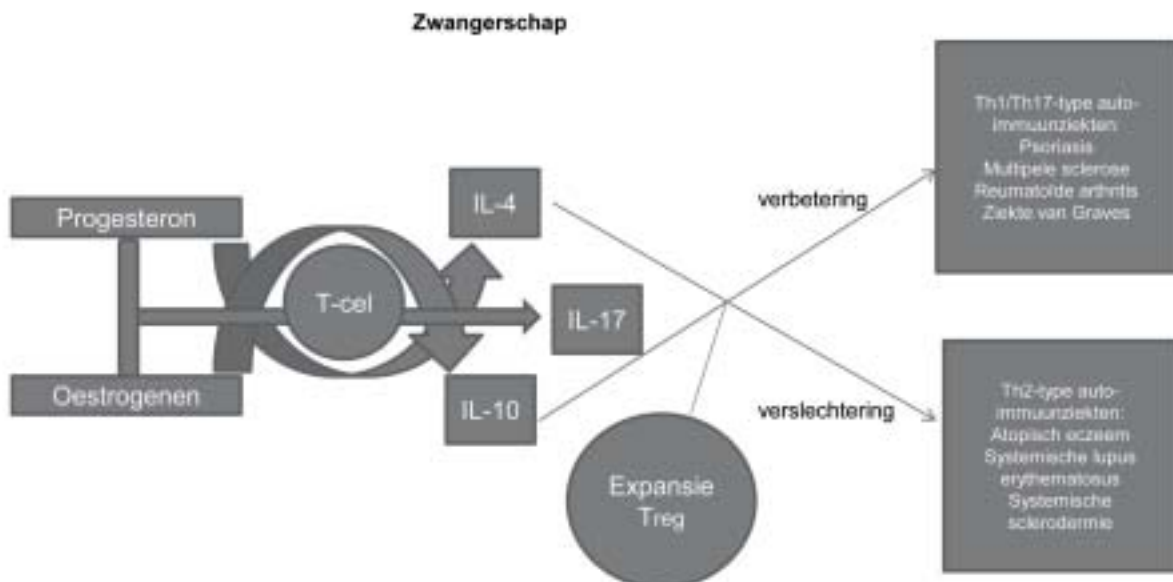
Lang heeft men zich afgevraagd hoe het lichaam omgaat met de immunologische paradox die ontstaat wanneer een vrouw zwanger wordt. Het immuunsysteem van de moeder moet aan de ene kant worden gemoduleerd zodat het niet heftig reageert en de foetus afstoot (want de helft van de genen is afkomstig van de vader, en wordt dus voor het immuunsysteem van de moeder als lichaamsvreemd beschouwd). Aan de andere kant dient het immuunsysteem juist extra alert te zijn op allerlei mogelijke infectieuze gevaren tijdens de zwangerschap. De klinische vraag hoe het beloop eruitziet van een immuungemedieerde inflammatoire aandoening (IMID) tijdens de zwangerschap is niet eenduidig te beantwoorden.

IMMUNOLOGIE EN ZWANGERSCHAP

Er zijn om en nabij tachtig verschillende auto-immuunaandoeningen bekend bij de mens. De prevalentie van alle auto-immuunziekten samen wordt geschat op 8%.

Auto-immuunaandoeningen komen vaker voor bij vrouwen en vaak treden ze op jong volwassen leeftijd op. Hierdoor kunnen ze dan ook impact hebben op de fertiliteit en zwangerschap. De relatie tussen auto-immuniteit en fertiliteit en zwangerschap is bidirectioneel. Auto-immuunziekten kunnen invloed hebben op fertiliteit en zwangerschap en omgekeerd

kan zwangerschap het beloop van auto-immuunziekten beïnvloeden. [1] Auto-immuunziekten zijn meestal geassocieerd met pathogene activiteit van Th₁-/ Th₁₇-type cellen; tijdens de zwangerschap, zijn Th₂-type cytokines dominant en verantwoordelijk voor de tolerantie van het foetale semiallograft. Oestrogeen en progesteron hebben in principe een stimulerende invloed op de Th₂-type lymfocyten (figuur 1). Tijdens de zwangerschap zijn immuunregulerende cytokines en cellen aanwezig in de bloedcirculatie van de moeder en gaan accumuleren in de decidua. Hierdoor worden de symptomen van



Figuur 1. Progesteron en oestrogenen hebben verschillende effecten op de T-cellen, waardoor de productie van IL-17 geremd wordt en die van IL-4 en IL-10 juist wordt gestimuleerd. Samen met de expansie van de regulatoire T (Treg)-cellen worden Th₁/Th₁₇-type auto-immuunziekten als psoriasis gedurende de zwangerschap doorgaans beter en Th₂-type auto-immuunziekten als atopisch eczeem juist slechter (geadapteerd en in het Nederlands vertaald uit Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, et al. Clin Mol Allergy 2016;14:11).

Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Venereologie, ErasmusMC, Rotterdam

een bestaande auto-immuunziekte gunstig of ongunstig gemoduleerd. Th1/Th17-type auto-immuunziekten worden tijdens zwangerschap beter, zoals psoriasis, reumatoïde artritis, multipele sclerose en ziekte van Graves, terwijl Th2-type auto-immuunziekten zoals atopisch eczeem, systemische lupus erythematosus (SLE) en systemische sclerodermie juist erger worden. Dit predominant Th2-type fenomeen vormt ook de verklaring waarom jeuk veelvuldig kan optreden gedurende de zwangerschap (pruritus gravidarum). Immunologisch gezien is jeuk een Th2-type gerelateerd klinisch symptoom. Als een auto-immuunziekte zich verbetert tijdens de zwangerschap, dan kan post partum al gauw een exacerbatie optreden. [1] Ondanks de lagere aantallen CD8⁺-T-cellen is de cytotoxische capaciteit van elk van deze cellen duidelijk meer in vrouwen. Alle onderdelen van het aangeboren (*innate*) immuunsysteem, zoals het toll-like receptor (TLR)-traject, antigeenpresenterende cellen, macrofagen, neutrofiële granulocyten en naturalkiller (NK)-cellen, zijn doorgaans actiever bij vrouwen. Tijdens de zwangerschap betekent dit dat een auto-inflammatoir syndroom (vroeger periodiekkortssyndroom genoemd) heftiger in beloop kan worden. Het is dan ook belangrijk de behandeling met de anti-IL-1 anakinra te continueren tijdens zwangerschap. [2]

THYMUS IN ZWANGERSCHAP

Onderzoekers van Linköping University in Zweden hebben bestudeerd of de thymus betrokken zou kunnen zijn in de immuunsysteemmodulatie in een zwangere vrouw. [3] De thymus speelt een belangrijk bepalende rol in het immuunsysteem. Wat we op dit moment weten over de thymus in de zwangerschap komt uit studies in muizen. Tijdens de zwangerschap wordt de thymus kleiner en de productie van T-cellen neemt af. Bij muizen leidt deze afname van het aantal T-cellen tot een verzwakking van het immuunsysteem, waardoor de foetus beter kan worden verdragen. De verschillende types T-cellen werden onderzocht in het bloed van 56 zwangere en 30 niet-zwangere vrouwen. De output van T-cellen van de thymus blijkt niet veranderd te zijn in de zwangerschap. Wel is de output van regulatoire T (Treg)-cellen evident toegenomen. Deze resultaten kunnen verklaren hoe de moeder niet alleen de foetus adequaat kan tolereren, maar ook haar verdediging blijft behouden tegen mogelijke infecties. [3] De eerste *Human Cell Atlas*-studie van de vroege zwangerschap bij de mens heeft aangetoond hoe het maternale immuunsysteem wordt beïnvloed door de cellen uit de zich ontwikkelende placenta. Door 70.000 enkele cellen te bestuderen in de placenta en het baarmoederdeel dat in contact staat met de placenta, is het nu duidelijk dat door een bepaalde communicatie tussen deze cellen de immunrespons kan worden gemoduleerd waardoor een succesvolle zwangerschap mogelijk wordt gemaakt. [4]

IMMUUNMODULERENDE THERAPIE

In het algemeen geldt dat bij patiënten met IMID alle geneesmiddelen tijdens een zwangerschap worden afgeraden. Bij zwangerschap en lactatie zijn systemische corticosteroiden niet schadelijk voor het kind. [5] Wel kunnen de bijwerkingen bij de moeder problemen veroorzaken bij het ongeboren kind, zoals hypertensie en zwangerschapsdiabetes. Tijdens de zwan-

Als een auto-immuunziekte zich verbetert tijdens de zwangerschap, dan kan post partum al gauw een exacerbatie optreden.

gerschap wordt aangeraden systemisch gebruik te maken van hydrocortison, prednisolon, prednison en methylprednisolon en niet dexamethason en betamethason aangezien deze twee laatstgenoemde via de placenta bij het kindje kunnen komen. De andere corticosteroiden worden in de placenta afgebroken, waardoor slechts 10% het ongeboren kindje bereikt. Tijdens de zwangerschap is het gebruik van topicale corticosteroiden voor op de huid veilig. Deze veiligheid is ook voor lactatie van toepassing. Hydroxychloroquine komt tijdens de zwangerschap via de placenta bij het kind. Wanneer de dagelijkse dosering hydroxychloroquine niet de 400 mg overschrijdt, is de kans op aangeboren afwijkingen niet hoger dan normaal. Methotrexaat dient te allen tijde vermeden te worden bij zwangerschap en lactatie. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat het ongeboren kindje ernstig gehandicapt raakt of overlijdt. Methotrexaat komt in de moedermelk en kan schadelijk zijn voor het kind. Azathioprine is pas werkzaam als het is omgezet in de werkzame metabooliet 6-mercaptopurine (6-MP). Zowel azathioprine als 6-MP komen bij het ongeboren kindje terecht. Hoewel er tot nu toe geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen lijkt te zijn, kan het kindje wel hematologische afwijkingen ontwikkelen. Zowel azathioprine als 6-MP komen in de moedermelk terecht en zijn schadelijk voor de baby. Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van dime-thylfumaraat tijdens de zwangerschap bekend. Mycophenolzuur en de prodrug mycophenolaatmofetil zijn bij de mens sterk teratogeen. Uit onderzoeksgegevens is bij de mens schadelijkheid gebleken: er is aanzienlijk meer kans op spontane abortus (45-49% van de zwangere vrouwen) en congenitale misvormingen (23-27%).

BIOLOGICS EN ZWANGERSCHAP

Voor vrouwelijke psoriasispatiënten met actieve kinderwens of zwangere psoriasispatiënten wordt de recent geregistreerde biologic certolizumab pegol aangeraden, gevolgd door achter-eenvolgens etanercept, ustekinumab en adalimumab. Certolizumab pegol is een gepegyleerd monoklonaal antilichaam dat TNF-alfa remt. In een studie van zwangere vrouwen die met certolizumab pegol worden behandeld voor verschillende inflammatoire aandoeningen, werd minimale tot geen placentaoverdracht aangetoond van certolizumab pegol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Ook vindt er vrijwel geen overdracht van certolizumab pegol uit plasma op moedermelk plaats. Bij de mens zijn er onvoldoende gegevens bekend over de invloed van dupilumab tijdens zwangerschap. Bij dieren werden geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Dupilumab komt in de moedermelk; bij borstvoeding wordt het gebruik hiervan ontraden.

LITERATUUR

1. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, et al. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy* 2016;14:11.
2. Youngstein T, Hoffmann P, Lane T, et al. International experience of pregnancy outcomes in auto-inflammatory syndromes treated with Interleukin-1 inhibitors. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13(Suppl 1):O67.
3. Hellberg S, Mehta RB, Forsberg A, et al. Maintained thymic output of conventional and regulatory T cells during human pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.023
4. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature* 2018;563(7731):347 DOI: 10.1038/s41586-018-0698-6.
5. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.

SAMENVATTING

Auto-immuunziekten die geassocieerd zijn met Th1-/Th17-type cellen worden beter tijdens de zwangerschap. Dit komt omdat Th2-type cytokines dan dominant zijn, wat belangrijk is voor de tolerantie van het foetale semiallograft. Oestrogeen en progesteron hebben in principe een stimulerende invloed op deze Th2-type celactiviteit. Het aangeboren (*innate*) immuunsysteem is doorgaans actiever bij vrouwen. Tijdens de zwangerschap kan een auto-inflammatoir syndroom een ernstiger beloop hebben. Door de thymus voortgebrachte regulatoire T (Treg)-cellen zijn verantwoordelijk voor de inhibitie van Th1- en Th17-cellen tijdens zwangerschap. In het algemeen geldt dat bij vrouwelijke patiënten met een immuungemedieerde inflammatoire aandoening (IMID) alle geneesmiddelen tijdens een zwangerschap worden afgeraden. Methotrexaat en mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil zijn absoluut gecontraïndiceerd bij zwangerschap. De biologic certolizumab pegol is de beste optie bij psoriasis tijdens de zwangerschap.

TREFWOORDEN

zwangerschap – auto-immuunziekten – thymus – Th2-cel – geneesmiddelen – biologics

SUMMARY

Autoimmune diseases associated with Th1/Th17-type cells improve during pregnancy. This is because the Th2-type cytokines are dominant during pregnancy, which is important for the tolerance of the fetal semiallograft. Estrogen and progesterone stimulate the Th2-type cell activity. The innate immune system is usually more active in women. During pregnancy an autoinflammatory syndrome may worsen. Treg cells from the thymus are responsible for the inhibition of the Th1 and Th17 cells during pregnancy. In general, female patients with immune mediated inflammatory diseases should avoid all medicines during a pregnancy. In pregnancy there is an absolute contraindication for methotrexate and mycophenolic acid/mycophenolate mofetil. During pregnancy the biologic certolizumab pegol is the best treatment option for psoriasis.

KEYWORDS

pregnancy – autoimmune diseases – thymus – Th2 cell – drugs – biologics

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl