

# National Behandlingsvejledning (NBV): Graviditet, amning og mandlig reproduktion

## *Udarbejdet for Dansk Reumatologisk Selskab af:*

Hanne M. Lindegaard<sup>1</sup> (formand), Anne Voss<sup>1</sup> (formand), Line Uhrenholt<sup>2</sup> (tovholder), Bjarke Askaa<sup>3</sup>, Per Damkier<sup>4</sup>, Salome Kristensen<sup>2</sup>, Trine Laurberg<sup>5</sup>, Tove Lorenzen<sup>6</sup> og Karen Schreiber<sup>7,8,9</sup>.

<sup>1</sup>: Reumatologisk afd., Odense Universitetshospital

<sup>2</sup>: Reumatologisk afd., Aalborg Universitetshospital

<sup>3</sup>: Videnscenter for reumatologi og rygsygdomme, Glostrup Hospital

<sup>4</sup>: Farmakologisk afd., Odense Universitetshospital

<sup>5</sup>: Reumatologisk afd., Aarhus Universitetshospital

<sup>6</sup>: Reumatologisk afd., Silkeborg Regionshospital

<sup>7</sup>: Kong Christian X's Gighospital, Gråsten

<sup>8</sup>: Videnscenter for reumatologi og rygsygdomme, Rigshospitalet Blegdamsvej

<sup>9</sup>: Department of Thrombosis and Haemophilia, Guy's and St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom

## **Godkendt d.:**

**Revideres (hvert 4. år):** december 2022

*Ansvarlige for den løbende revidering af dokumentet er Hanne M. Lindegaard (formand), Anne Voss (formand) og Line Uhrenholt (tovholder).*

## Indholdsfortegnelse

Kort om denne NBV .....	4
Introduktion .....	4
Den prækonceptionelle samtale .....	5
Graviditet ved artrittsygdom .....	6
Antikonception .....	6
Før graviditet .....	6
Ved graviditetsønske .....	6
Under graviditet .....	6
Efter fødsel .....	6
Graviditet ved systemiske bindevævssygdomme .....	7
Antikonception .....	7
Før graviditet .....	8
Under graviditet .....	8
Efter fødsel .....	8
Generelle betragtninger .....	9
Medfødte misdannelser .....	9
Myndighedskrav og safety data under graviditet .....	10
Klassifikation i dette dokument .....	10
Graviditet .....	10
Amning .....	11
Lægemiddelrekommandation .....	11
Methotrexat .....	11
Salazopyrin .....	11
Hydroxychloroquin .....	12
Leflunomid .....	12
Azathioprin .....	12
Ciclosporin .....	13
Tacrolimus .....	13
Cyclophosphamid .....	13
Mycofenolat mofetil .....	13
Biosimilære lægemidler .....	14
Biosimilære lægemidler og graviditet .....	14

TNF- $\alpha$ -hæmmere .....	14
Infliximab .....	15
Adalimumab .....	15
Etanercept .....	16
Certolizumab .....	16
Golimumab .....	16
Abatacept .....	16
Rituximab .....	17
Tocilizumab .....	17
Sarilumab .....	17
Ustekinumab .....	17
Tofacitinib .....	18
Baricitinib .....	18
Belimumab .....	18
Anakinra .....	18
Secukinumab .....	19
Ixekizumab .....	19
Glukokortikoid .....	19
Non-selektive NSAIDs .....	20
COX-2-inhibitor .....	20
Colchicin .....	20
Humant normalt immunoglobulin, IVIG .....	20
Bisfosfonat .....	21
Antikoagulation .....	21
Lavmolekylær heparin .....	21
Vitamin K-antagonister .....	21
NOAK .....	21
Acetylsalicylsyre .....	21
Antihypertensiva .....	21
Metyldopa .....	22
Angiotensin-converting enzyme hæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin-2-antagonister (AT2-antagonister) .....	22
Nifedipin .....	22
Pulmonale vasodilatatorer .....	22
Referenceliste .....	22

## Kort om denne NBV

Data er indhentet ved systematisk litteratursøgning i PubMed med ensartede søgestrengene og evaluering af data ved behandlingsvejledningens forfattere. Desuden har forfatterne løbende konsulteret autoritative publikationer og kilder inklusive internationale behandlingsvejledninger (indsæt relevante (1–4)).

Arbejdet har medført, at der for visse præparater er nye anbefalinger. Fx kan TNF-alfa-hæmmere anvendes under graviditet, ligesom MTX kan gives til mænd, som forsøger at opnå konception.

I prioriteringen af arbejdet indgår desuden bemærkninger indhentet fra Gigtforeningens patientrådgivning med baggrund i væsentlige spørgsmål rejst af patienter.

## Introduktion

Autoimmune reumatologiske sygdomme rammer ofte kvinder og mænd i den fertile alder, og derfor er håndtering af antikonception og medicinsk behandling under graviditet og amning vigtige problemstillinger i daglig reumatologisk praksis.

Antikonceptionsvejledning gøres oftest bedst ved egen læge eller gynækolog efter vanlige anbefaling, dog bør patienter med antifosfolipid syndrom ikke anvende østrogenholdig antikonception.

Til trods for en arvelig komponent i flere reumatologiske sygdomme giver dette sjældent grund til at fraråde graviditet.

**Før graviditet** bør samtale med reumatolog og evt. obstetriker planlægges, gerne med deltagelse af partner. I mange situationer vil der dog ikke være kvantitativt og kvalitativt datagrundlag for rådgivning. Individualiseret planlægning er derfor en specialistopgave.

Fertiliteten kan i nogle tilfælde påvirkes af aktiv sygdom eller som følge af medicinsk behandling. For både kvinder og mænd gælder, at visse farmaka ikke bør anvendes under konception, ligesom mange farmaka ikke bør anvendes under graviditet og amning.

Der kan blive behov for fertilitetsbehandling, hvor succesraten bestemmes af såvel sygdomsspecifikke som generelle forhold af betydning for behandlingen.

**Under graviditet.** Gravide skal følge de generelle danske anbefalinger vedrørende praktiserende læge- og jordemoderkontroller, herunder doubletest, UL-undersøgelser, tilskud af jern, vitaminer og mineraler (5,6).

**Overvågningen af den gravide** sker i tæt samarbejde mellem obstetriker (med primært fokus på graviditet, fødsel og amning) og reumatolog (med primært fokus på den reumatologiske sygdom og evt. medicinske komplikationer hertil).

**Efter fødslen** fokuserer reumatologen på patientens evne til at håndtere barnet, amningen mm. samt tegn på sygdomsaktivitet, som jævnligt opstår efter fødslen.

Børn, som intrauterint er eksponeret for biologiske lægemidler sent i 2. trimester eller i 3. semester, bør de første 6 levemåneder undgå vaccination med levende, svækkede vacciner (herunder rotavirus, MFR, gul feber, tuberkulose, herpes zoster og tyfus).

Ifølge det danske vaccinationsprogram gives den 1. levende, svækkede vaccine i 15 måneders alderen (MFR-vaccinen). Børn af mødre, der har fået biologisk behandling/TNF-hæmmer, kan derfor følge det danske vaccinationsprogram.

## Den prækonceptionelle samtale

### Den prækonceptionelle journalføring bør indeholde

Tidligere sygdoms- og graviditetsforløb

Komorbiditet

Tidligere og aktuel medikamentel behandling, herunder påvirkning af fertilitet/graviditet

Klinisk status:

- Sygdomsaktivitet inkl. skade som følge af sygdom (bækkendeforvitet, hoftealloplastik, nefropati mm.)
- Tilstedeværelse af SSA/SSB autoantistoffer medfører risiko for neonatal lupus og/eller kongenit hjerteblok (1-3 %). Overvåges ved intrauterin EKKO uge 16-26. Behandling af konstateret hjerteblok er en specialistopgave.
- Tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer medfører risiko for tromboemboli, spontan abort, præeklamsi, reduceret fostervæskt og intrauterin fosterdød. Behandling med antikoagulantia er en specialistopgave

## Graviditet ved artritsygd

***Omfattende reumatoid artrit (RA), juvenil idiopatisk artrit (JIA), psoriasisartrit (PsA) og aksial spondylartrit (axSpA).***

### **Antikonception**

Sikker antikonception anbefales og ingen metoder er kontraindiceret. Vejledning kan hensigtsmæssigt foregå hos privatpraktiserende læge

### **Før graviditet**

Graviditet bør planlægges, og det anbefales, at artritsygddommen har været i remission eller med lav sygdomsaktivitet gennem mindst et halvt år forud for konception.

### **Ved graviditetsønske**

Ved den prækonceptionelle samtale informeres kvinden om øget kontrolhyppighed i reumatologisk ambulatorium under graviditeten. Den medicinske behandling gennemgås og justeres iht. denne NBV's anbefalinger.

Supplerende undersøgelser skal hos kvinder omfatte screening for SSA-/SSB antistoffer.

Konstateres graviditet under behandling med teratogene lægemidler bør behandlingen straks ophøre og kvinden henvises til obstetrisk risikovurdering og rådgivning.

### **Under graviditet**

Gravide skal følge de generelle danske anbefalinger vedrørende overvågning af graviditeten (5,6).

Ifølge Sundhedsstyrelsens Specialevejledning er der særlig opmærksomhed på gravide, hvor der er risiko for uhensigtsmæssige graviditetsforløb eller hvor patienten er i biologisk behandling. Disse patienter anbefales fulgt ved enheder med specialfunktion indenfor området i tæt samarbejde med obstetrikere.

### **Efter fødsel**

Kontrol med forudgående blodprøvekontrol ca. 1 måned post partum og herefter individuelt afhængigt af sygdomsaktivitet mhp. genoptagelse eller justering af behandling. Mht. amning under DMARD-behandling henvises til anbefalingerne i denne NBV.

## Særlige sygdomsspecifikke forhold ved artritsygdom

### RA

- Graviditet kan nedsætte artritaktiviteten hos 50-70 %, i særdeleshed ved seronegativ RA.

### JIA

- Cirka 80% er i remission eller har lav sygdomsaktivitet gennem hele graviditeten.
- Ved artritrelaterede vækstforstyrrelser med underudvikling af bækkenet skal forløsningsmetode vurderes ved obstetriker. Røntgen af bækken skal ideelt tages forud for graviditet.

### AxSpA og PsA

- Forløber hos nogle med ro i artritsygdommen, hos andre med aktivitet.
- Ved betydelig indskrænket bevægelighed i ryg, hofter og bækkenregion skal forløsningsmetode vurderes ved obstetriker. Forløsning ved sectio beskrives hos op mod halvdelen af patienterne, måske pga. tendens til sammenvoksninger af SI-leddene.
- Ekstra opfølgning ved komplikationer som uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom i tæt samarbejde med hhv. oftalmolog og gastroenterolog.

## Graviditet ved systemiske bindevævssygdomme

*Omfattende systemisk lupus erythematosus (SLE), sjøgrenssyndrom, antiphospholipid syndrom, mixed connective tissue disease, polymyositis, dermatomyositis, systemisk sclerodermi og ANCA-associeret vaskulitis (AAV)*

Svangerskab hos patienter med systemisk bindevævssygdom må betragtes som risikofyldt, også når sygdommen er i ro ved konception, og må derfor planlægges. Det er vigtigt med et tværfagligt samarbejde mellem patienten, reumatolog, obstetriker og evt. nefrolog, hæmatolog, kardiolog og pædiater afhængig af problemstillinger.

### Antikonception

Sikker antikonception anbefales. Patienter med antifosfolipid syndrom skal ikke anvende østrogenholdig antikonception. Vejledning kan hensigtsmæssigt foregå hos privatpraktiserende læge.

## Før graviditet

Det anbefales, at sygdommen har været inaktiv i 6-12 måneder før konception. Dette forudsætter, at patienten ikke anvender farmaka, som er uforenelige med graviditet. Sygdomsaktivitet ved konception er prædikator for graviditetskomplikationer.

Medikamenter som kan benyttes under svangerskabet bør fastholdes.

Kvinder med diagnosen SLE anbefales behandlet med acetylsalisylsyre (ASA) fra svangerskabsuge 10 mhp. forebyggelse af præeklamsi. Kvinder med SLE, som har haft spontan abort to eller flere gange, eller tidligere intrauterin fosterdød, skal påbegynde ASA-profylakse fra graviditetsønske.

## Under graviditet

Gravide med systemiske bindevævssygdomme skal følge de generelle danske anbefalinger vedrørende overvågning af graviditeten (5,6). Der vil ofte være ekstra kontroller i obstetrisk ambulatorium, og den gravide bør henvises hertil, når graviditet konstateres. Reumatologisk overvågning anbefales hver 4-8. uge i 1.-2. trimester og hver 4 uge i 3. trimester.

Op til 50 % af patienterne kan udvikle øget sygdomsaktivitet i svangerskabet, oftest i hud og led. Ved tidligere svangerskabskomplikationer er der forøget risiko for gentagelse af dette. Komplikationer og mortalitet er afhængig af organmanifestationer og sygdomsaktivitet.

Bindevævssygdom kontraindicerer som udgangspunkt ikke vaginal fødsel.

## Efter fødsel

Kontrol med forudgående blodprøvekontrol ca. 1 måned post partum og herefter individuelt afhængigt af sygdomsaktivitet. Mht. amning under DMARD-behandling henvises til anbefalingerne i denne NBV.

Særlige sygdomsspecifikke forhold ved systemiske bindevævssygdomme	
Aktiv sygdom 6-12 måneder før konception	Kliniske/biokemiske tegn og symptomer på sygdom
Biokemiske markører for øget aktivitet	Forhøjede inflammationsparametre, leukopeni og proteinuri SLE: overvågning af anti-dsDNA og komplement



	C3/C4 AAV: overvågning af ANCA
Lupus glomerulonephritis (LN)	Aktiv og tidligere LN øger risikoen for mor og foster Estimeret GFR < 30 ml/min: undgå graviditet. Estimeret GFR < 50 ml/min: nyremedicinsk vurdering forud for konception.
Anti Scl70 og anti-RNA polymerase III	Forbundet med højere risiko for svangerskabskomplikationer.
Organskade	Tidligere påvist organskade (fx nedsat eGFR, interstitiel lungesygdom, og især pulmonal hypertension samt hjertepumpesvigt) kan forværres under svangerskab og i visse tilfælde må graviditet frarådes.
Væsentligste komplikationer ved SLE	Trombocytopeni, proteinuri, hypertension, tromboemboliske events og præeklampsi.

## Generelle betragtninger

### Medfødte misdannelser

Væsentlige ("major") medfødte misdannelser forekommer blandt omkring 2,5-3,0 % af alle fødsler i Danmark. Hyppigheden af spontan abort skønnes at være omkring 15-20 %. Disse baggrundshypogigheder må man have i erindring ved fortolkning og formidling af information om anvendelse af lægemidler til gravide.

Risikovurdering i forhold til medfødte misdannelser er med tiden blevet mere præcis bl.a. ved brug af registerforskning. Andre risici, omfattende risiko for spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel, neonatal påvirkning og langtidseffekten på børn som har været eksponeret *in utero*, bliver i stigende omfang også undersøgt, men dette er metodeteknisk mere komplekst - og fortolkningen af sådanne studier er sjældent entydige.

## Myndighedskrav og safety data under graviditet

Der er ikke konsensus om, hvad der kræves af data for at udgøre et tilstrækkeligt ”safety grundlag” for anvendelse af lægemidler til gravide. EMA har en guideline, som angiver at ved >1000 eksponerede levendefødte børn uden tegn på overrisiko for medfødte misdannelser, kan lægemidlet anvendes til gravide med ”stor” sikkerhed. I dette dokument har vi som udgangspunkt valgt, at lægge dette til grund for klassifikationen.

## Klassifikation i dette dokument

### *Kan anvendes*

Der er >1000 eksponerede levendefødte børn uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser.

### *Kan anvendes med forbehold*

Der er >300, men <1000 eksponerede levendefødte børn uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser. Forbeholdet gælder, at man her bør have en særlig god grund til at fortsætte eller initiere behandling.

### *Bør ikke anvendes*

Der er < 300 eksponerede levende fødte børn uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser.

### *Må ikke anvendes*

Data tyder på en overhyppighed af medfødte misdannelser (eller anden uønsket fosterpåvirkning).

## Graviditet

En meget principiel diskussion er spørgsmålet om graden af stratifikation af medfødte misdannelser. Der er argumenter for se på misdannelser på overordnet niveau – typisk ”alle” misdannelser, ”major” misdannelser og hjertemisdannelser. Andre foretrækker at se på alle specifikke misdannelser, f.eks. ganespalte, unilateral klumpfod eller ventrikelseptum defekt. Den overordnede tilgang giver større statistisk styrke og er lettere at håndtere fra et formidlingssynspunkt, men ofrer til gengæld et element af den underliggende biologisk rationale. Den stratificerede tilgang indeholder en ikke uvæsentlig risiko for at detektere falsk positive signaler. Dette er særligt følsomt, idet en én gang publiceret signal i praksis er meget svært at lukke ned selv ved overbevisende efterfølgende studier.

I dette dokument har vi valgt det første princip som også er det almindeligste.

## Amning

Ved sikkerhedsvurdering i forhold til amning anlægges generelt en kvantitativ betragtning: hvor meget lægemiddel udsættes det ammende barn for? For amning er der – modsat ved graviditet – ingen regulatoriske guidelines. Et estimat kan beregnes ud fra tilgængelige data om lægemidlers koncentrationer i modermælk: *Relativ Vægtjusteret Dosis*, RVD (nogle steder angivet som *Relativ Infant Dose*) antager, at et ammet barn indtager 150 ml modermælk/kg/døgn. Det forklares bedst med et eksempel:

- Lægemidler har en RVD på 2 %
- Mor på 60 kg behandles med 120 mg dagligt = 2 mg/kg
- Barnet tilføres relativt set 2 % af dette = 0,04 mg/kg
- Et barn på 5 kg tilføres således i alt 0,2 mg dagligt

Almindeligvis antages det, at RVD på <5 % (nogle bruger <10 % som øvre grænse) ikke medfører nogen reel risiko for det ammende barn. For nogle store komplekse molekyler antages det generelt, at den systemiske absorption hos det ammede barn ikke har klinisk relevans. Derudover tages meddelte bivirkninger hos ammede børn selvfølgelig i betragtning i den samlede vurdering.

## Lægemiddelrekommandation

### Methotrexat

**Konception:** Må ikke anvendes. Pga. af øget forekomst af spontane aborter og medfødte misdannelser under methotrexatbehandling, bør kvinders methotrexatbehandling pauseres 3 mdr. før konception. Folsyretilskud i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

**Graviditet:** Må ikke anvendes. Data for >700 børn eksponeret for lægemidlet in utero. Der er tegn på øget risiko for malfomation og spontan abort.

**Amning:** Må ikke anvendes. Lægemidlets egenskaber giver anledning til særlig bekymring.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

### Salazopyrin

**Konception:** Kan anvendes. Folsyretilskud i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Der er i internationale guidelines anbefalet et større folsyretilskud, men der er sparsom evidens på området.

**Graviditet:** Kan anvendes (optil 2 g dagligt). Data for > 1000 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Folinsyretilskud i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn. Øget opmærksomhed hos præmature.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes. Salazopyrin kan medføre oligospermi og infertilitet hos mænd. Tilstanden er reversibel indenfor 3 måneder.

## Hydroxychloroquin

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Leflunomid

**Konception:** Må ikke anvendes. Data tyder på ugunstig påvirkning af graviditetsudfaldet. Kvinder i leflunomidbehandling skal gennemgå leflunomid ”wash out” med cholestyramin forud før graviditet.

**Graviditet:** Må ikke anvendes. Ved konstateret graviditet gøres straks ”leflunomid wash out”.

**Amning:** Må ikke anvendes.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Azathioprin

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes (< 2mg/kg/dag). Data for >1000 børn eksponeret for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket forsterpåvirkning

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er < 1% og den systemiske absorption hos det ammede barn skønnes klinisk ubetydelig. Der er dog beskrevet enkelte tilfælde af neutropeni uden klinisk betydning hos børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes

## Ciclosporin

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes (i mindst mulig dosering og under monitorering af BT, nyrefunktion og blodsukker hos moderen). Data for >1000 børn eksponeret for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket forsterpåvirkning.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammede barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Tacrolimus

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes (i mindst mulig dosering og under monitorering af BT, nyrefunktion og blodsukker hos moderen). Data for >1000 børn eksponeret for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket forsterpåvirkning.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammede barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Cyclophosphamid

**Konception:** Må ikke anvendes.

**Graviditet:** Må ikke anvendes.

**Amning:** Må ikke anvendes.

**Mandlig reproduktion:** Må ikke anvendes.

## Mycofenolat mofetil

**Konception:** Må ikke anvendes. MMF skal ophøre 6 uger før konception.

**Graviditet:** Må ikke anvendes. Data for >300 børn eksponeret for lægemidlet in utero. Der er tegn på øget risiko for spontane aborter og malformationer.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der foreligger ikke data for udskillelse i modermælk og bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes, men EMA har en særlig opmærksomhed. Mycophenolat har vist sig, at være genotoksisk i dyrestudier, og risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller kan ikke helt udelukkes; der dog er ingen humane data som tyder på dette.

## Biosimilære lægemidler

Biosimilært er et begreb som – i modsætning til generisk – angiver at to præparater fra forskellige producenter ikke er 100 % identiske fra atom til atom. Denne differentiering er nødvendig for meget store og komplekse molekyler - typisk glykoproteiner - som for eksempel hæmmere af antistoffer. Den tekniske fremstillingsproces gør, at der uundgåeligt opstår små variationer. Sådanne variationer opstår også fra gang-til-gang i produktionen af det samme præparat fra denne samme producent. Disse variationer er typisk små variationer i glykosyleringen af proteinet, som er uden konsekvenser for lægemidlets egenskaber og sikkerhed. Der accepteres ingen forskelle i aminosyresekvens.

## Biosimilære lægemidler og graviditet

Der skelnes IKKE mellem biosimilære lægemidler og ”original” præparater i forhold til sikkerhed under graviditet. Data om sikkerhed for anvendelse under graviditet fra ”originalproduktet” gælder også for det biosimilære produkt. En differentiering vil være intern inkonsekvent, idet den komplicerede fremstillingsproces gør, at man de facto kan betragte forskellige batches af det samme ”original” produkt som biosimilært med sig selv. To batches af originalproduktet afviger principielt lige så meget fra hinanden, som det biosimilære produkt afviger fra originalproduktet.

## TNF- $\alpha$ -hæmmere

De fem TNF- $\alpha$  hæmmere med reumatologiske indikationer (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) er farmakokinetisk forskellige med hensyn til halveringstider, bio-tilgængelighed og grad af placentapassage.

### Generelle betragtninger vedrørende TNF- $\alpha$ -hæmmere

*Behandling af gravide kvinder i biologisk behandling er en ekspertopgave og en konferencebeslutning*

#### Konception

- Hos bionave patienter med moderat til høj sygdomsaktivitet, som påtænker graviditet, og

hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, anbefales TNF- $\alpha$ -hæmmere med lav placenta passage (certolizumab eller etanercept).

### **Graviditet**

- Ved sygdomsremission tages stilling til, hvorvidt TNF- $\alpha$ -hæmmeren kan seponeres eller dosis reduceres.
- Ved moderat til høj sygdomsaktivitet og ikke anden behandling er mulig, kan TNF- $\alpha$ -hæmmer fortsættes.
- Ved svær sygdomsaktivitet eller truet organ kan TNF- $\alpha$ -hæmmeren overvejes anvendt under hele graviditeten.
- En effektiv og veltolereret behandling bør ikke ændres til certolizumab eller etanercept.

### **Midtvejs i graviditeten**

- Gentag ovenstående overvejelser vedr. seponering eller dosisreduktion.

### **Amning**

- Kan anvendes

### **Mandlig reproduktion**

- Kan anvendes

## **Infliximab**

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes. Data for >1400 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## **Adalimumab**

**Konception:** Kan anvendes.

**Graviditet:** Kan anvendes. Data for >1100 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning.

**Amning:** Kan anvendes. Den systemiske absorption hos det ammede barn skønnes klinisk ubetydelig.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Etanercept

**Konception:** Kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** Kan anvendes med forbehold. Data for >700 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden udelukker dog ikke en øget risiko.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Certolizumab

**Konception:** Kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** Kan anvendes med forbehold. Data for >500 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden udelukker dog ikke en øget risiko.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Golimumab

**Konception:** Kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Kan anvendes. Den systemiske absorption hos det ammede barn skønnes klinisk ubetydelig.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes

## Abatacept

**Konception:** Bør ikke anvendes.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for < 100 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket foster påvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.



**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk, bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Rituximab

**Konception:** Bør ikke anvendes. Behandlingen bør ophøre 6 måneder før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for ca. 300 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket foster påvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat. Eksponering i 2. og 3. trimester er associeret med B-celle-depletering hos den nyfødte.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Tocilizumab

**Konception:** Kan anvendes med forbehold frem til konceptionstidspunktet.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for < 300 børn eksponerede for tocilizumab in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Hidtil har de internationale guidelines ikke anbefalet IL-6-hæmmer under graviditet, hvilket også fastholdes i denne NBV.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Sarilumab

**Konception:** Bør ikke anvendes.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat

**Amning:** Må ikke anvendes. Lægemidlets egenskaber giver anledning til særlig bekymring.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Ustekinumab

**Konception:** Bør ikke anvendes. Behandlingen bør ophøre 15 uger før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Tofacitinib

**Konception:** Bør ikke anvendes. Behandlingen bør ophøre 4 uger før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for < 50 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Må ikke anvendes. Lægemidlets egenskaber giver anledning til særlig bekymring

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Baricitinib

**Konception:** Bør ikke anvendes. Behandlingen bør ophøre 4 uger før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat

**Amning:** Må ikke anvendes. Lægemidlets egenskaber giver anledning til særlig bekymring.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Belimumab

**Konception:** Bør ikke anvendes.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for < 100 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Må ikke anvendes.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Anakinra

**Konception:** Bør ikke anvendes.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Data for < 100 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Secukinumab

**Konception:** Bør ikke anvendes. Der foreligger ingen humane data, men i firmaets SPC er anført 19 ugers pause før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Ixekizumab

**Konception:** Bør ikke anvendes. Der foreligger ingen humane data, men i firmaets SPC er anført 10 ugers pause før konception.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Bør ikke anvendes. Der er ikke data for udskillelse i modermælk; bivirkninger er ikke beskrevet hos ammede børn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Glukokortikoid

**Konception:** kan anvendes

**Graviditet:** kan anvendes. Data for >3500 børn eksponerede in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket forsterpåvirkning. Der har i nogle lidt ældre studier været forskellige signaler men der er konsensus om at glukokortikoider ikke medfører øget risiko for uønsket fosterpåvirkning.

**Amning:** kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammede barn. Intraartikulær administration kan anvendes i henhold til normal praksis. Ved høje doser (prednisolon >40 mg/dag eller ækvivalent) bør amning udsættes 4 timer efter indtagelse.

**Mandlig reproduktion:** kan anvendes.

## Non-selektive NSAIDs

**Konception:** Kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** Non-selektive NSAIDs kan anvendes med forbehold. Ibuprofen er førstevalg. Data for >1000 1. trimester-eksponerede for ibuprofen uden tegn på overhyppighed af misdannelser. Alle non-selektive NSAIDs bør ophøre før 3. trimester. Der foreligger i alt data for 15.000 børn eksponerede for non-selektive NSAIDs in utero.

**Amning:** Kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn. Ibuprofen er førstevalg.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## COX-2-inhibitor

**Konception:** Bør ikke anvendes.

**Graviditet:** Bør ikke anvendes. Der foreligger data for 200 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden er utilstrækkelig til et reelt risikoestimat.

**Amning:** Celecoxib kan anvendes. Den vægtjusterede dosis er under 5 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn. Øvrige COX-2-hæmmere bør ikke anvendes.

**Mandlig reproduktion:** kan anvendes

## Colchicin

**Konception:** kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** kan anvendes med forbehold. Data for > 400 børn eksponerede for lægemidlet in utero. Der er ikke tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. Datamængden udelukker dog ikke en øget risiko.

**Amning:** kan anvendes med forbehold. Den vægtjusterede dosis er <10 %, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammende barn.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Humant normalt immunoglobulin, IVIG

**Konception:** Kan anvendes med forbehold.

**Graviditet:** Kan anvendes med forbehold. Data for <300 børn eksponeret for lægemidlet in utero (monoterapi) uden tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning.

**Amning:** Kan anvendes.

**Mandlig reproduktion:** Kan anvendes.

## Bisfosfonat

Bisfosfonat bør ikke anvendes under graviditet. På baggrund af lægemidlets egenskaber anbefales det ikke til kvinder i den fertile alder. Bisfosfonat har en meget lang halvveringstid (10 år for alendronat) og absolutte frakturrisiko hos kvinder i den fertile alder er lav. Der foreligger kun få data, hvorfor det er vanskeligt at fastsætte, hvornår en allerede igangsat behandling bør pauseres. BSR anbefaler pausering mindst 3 måneder forud for konception.

## Antikoagulation

*Antikoagulerende behandling ud over lavdosis ASA er en specialistbehandling*

### Lavmolekylær heparin

Lavmolekylær heparin (LMWH) kan anvendes før og under graviditet. LMWH kan anvendes af ammende kvinder samt under mandlig reproduktion

### Vitamin K-antagonister

Vitamin K-antagonister bør ikke anvendes til gravide, og behandlingen bør ophøre til fordel for LMWH når graviditet konstateres og inden 6. graviditetsuge. Marevan kan anvendes af ammende samt under mandlig reproduktion

## NOAK

Rivaroxaban og dabigatran bør ikke anvendes af gravide eller ammende.

### Acetylsalicylsyre

Lav dosis acetylsalicylsyre (ASA i doser 75-150 mg) kan anvendes før og under graviditet, dog anbefales behandlingsophør 2 uger før termin. ASA må anvendes af ammende samt under mandlig reproduktion

## Antihypertensiva

*Antihypertensiv behandling af gravide er en specialisopgave*

## Metyldopa

Metyldopa kan anvendes før og under graviditet, under amning samt ved mandlig reproduktion.

## Angiotensin-converting enzyme hæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin-2-antagonister (AT2-antagonister)

ACE-hæmmere og AT2-antagonister bør ikke anvendes under graviditet pga. risiko for malformationer og andre uønskede graviditetsudfald hos fosteret. Behandlingen bør ophøre ved konstatering af graviditet. ACE-hæmmerne captopril og enalapril udskilles i meget begrænset mængde i brystmælk, og disse præparater kan derfor anvendes af ammende. Øvrige præparater bør ikke anvendes under amning. Der er ingen viden i forbindelse med mandlig reproduktion, men præparaterne har næppe skadelig virkning.

## Nifedipin

Calciumhæmmeren nifedipin (op til 60 mg/dg) kan anvendes med forbehold under graviditet, ved amning og ved mandlig reproduktion.

## Pulmonale vasodilatorer

Pulmonal hypertension kontraindicerer graviditet. Ved graviditet er brug af pulmonale vasodilatorer en opgave for multidisciplinære teams. Bosentan er teratogent i dyrestudier, og der foreligger ingen data om brug ved amning. Mandlig fertilitet kan være nedsat under behandling.

## Referenceliste

1. Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55:1693–7.
2. Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology*. 2016;55:1698–702.
3. Skorpen CG, 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.
4. Revmatologisk afdeling St. Olavs Hospital. Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer. 2018.

5. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. 2013.
6. Lægehåndbogen. Svangerskabskontrol [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 27]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/svangerskabsomsorg/svangerskabskontrol/>