



Uppdaterat dokument 2015

Rekommendationer avseende anti-inflammatorisk och immun- modulerande behandling i samband med graviditet och amning

Bakgrund

Syftet med dessa rekommendationer är att sammanfatta aktuella principer för en säker läkemedelshantering inför och under graviditet och amning hos patienter med reumatisk sjukdom.

Riktlinjerna är utformade för att utgöra ett stöd i den kliniska handläggningen. I anslutning till rekommendationerna anges även FASS-textens gruppering av läkemedel under graviditet och amning (se appendix) men det bör poängteras att den kliniska rekommendationen i första hand baseras på tillgänglig evidens i litteraturen och, i frånvaro av sådan, på internationell konsensus och beprövad erfarenhet.

Det bör också påpekas att det alltid är behandlande reumatolog som ansvarar för handläggning av sina patienter baserat på sin egen kunskap och erfarenhet.

Referenslistan innefattar nyckelreferenser men gör inte anspråk på att vara någon fullständig sammanställning av all relevant litteratur på området. För att underlätta för läsaren anges vissa av referenserna, *dock inte samtliga*, löpande i texten.

Generella rekommendationer

Uppmuntra patienten att planera graviditeten till en period då sjukdomen är lågaktiv.

Då detta inte alltid är möjligt och då graviditet i sig kan ge upphov till ökad sjukdomsaktivitet kommer många patienter att vara i behov av läkemedel. Den mest vulnerabla perioden för teratogena effekter är från 4 fullgångna graviditetsveckor fram till vecka 10 med en glidande övergång till vecka 12, det vill säga ofta före tidpunkten för inskrivning på Mödravårdscentralen. Det är därför av stor vikt att patienter (män och kvinnor) med aktuell eller framtida barnönskan noggrant informeras om att graviditet bör planeras så att den medicinska behandlingen i god tid kan justeras.

Risken att framkalla fosterpåverkan med läkemedel måste alltid vägas mot risken av att *inte* förebygga eller behandla en kronisk sjukdom. I varje enskilt patientfall bör därför behandlande läkare överväga om indikation föreligger för fortsatt behandling. Lägsta möjliga dos av samtliga preparat skall alltid eftersträvas

NSAID och kortison

Preparat/ FASS- gruppering	Rekommendation vid graviditet	Rekommendation vid amning
NSAID Graviditet: C Amning: II-IVa	<p>Välj preparat med kort halveringstid. Kontinuerlig behandling bör om möjligt undvikas men kan vid behov ske t.o.m. graviditetsvecka 28 med lägsta möjliga dygnsdos. Detta bör ske i samråd med obstetriker så att fosterövervakning planeras för kontroll av ev. oligo-hydramnios och för tidig slutning av ductus arteriosus. Intermittent behandling kan därefter ske fram till graviditetsvecka 32 då behandling avslutas. Obstetriker bör även i detta fall informeras och intermittent behandling kan vid behov i samråd ske även efter graviditetsvecka 32.²⁷</p> <p>Kan påverka implantation. Vid upprepade missfall och infertilitet seponera NSAID.</p> <p>Data för selektiva Cox-2 hämmare är otillräckliga varför behandling bör undvikas.</p>	<p>Inga hinder för amning hos fullgånget friskt barn.^{21,23} I övriga fall diskutera med barnläkare.</p> <p>Små kvantiteter utsöndras i bröstmjolk. Välj preparat med kort halveringstid.</p> <p>Data för selektiva Cox-2 hämmare är otillräckliga. Avstå från amning.</p>
Kortison Graviditet: C Amning: II-III	<p>Upp till 15 mg prednisolon/dygn bedöms riskfritt för fostret.^{13,87} Högre doser kan och skall övervägas om det medicinska tillståndet så kräver.²</p> <p>Vid exponering för höga doser under 1:a trimestern kan en liten riskökning för läpp-gomspalt föreligga.^{28,74,75}</p> <p>Prednisolon, prednison och metylprednisolon inaktiveras till stor del i placenta. Max 10 % når fostret. Undvik fluoriderade steroider (=betametason och dexametason) då dessa metaboliseras sämre av placenta och därmed passerar över till fostret.</p> <p>Inga hinder för att ge lokala steroidinjektioner under graviditet.</p>	<p>Inga hinder för amning vid måttliga kortisondoser. Endast små mängder prednisolon utsöndras i bröstmjolk, (plasma/bröstmjolk kvot 0.1 vid doser upp till 20 mg/dygn).²¹</p> <p>Vid prednisolondoser >40 mg/dygn överväg ett tidsintervall på 4 timmar mellan tablettintag och amning.^{60,61}</p> <p>Data för dexametason och betametason saknas.</p> <p>Inga hinder för att ge lokala steroidinjektioner under amningsperioden.</p>

DMARD (Disease-modifying antirheumatic drugs)

Preparat/ FASS-gruppering	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Arava/ Leflunomid Graviditet: D Amning: III	Kontraindicerat. Humandata saknas. Djurstudier har visat ökad risk för kongenitala missbildningar. ^{29,30} Behandling bör avslutas 2 år innan planerad graviditet. Wash-out med kolestyramin för att påskynda eliminering skall övervägas. Blodkoncentration av Arava mäts vid 2 tillfällen med 14 dagars mellanrum utifrån rekommendation från tillverkaren (se FASS).	Data saknas. Avstå från amning.
Cellcept/ Mykofenolatmofetil Graviditet: D Amning: IV	Kontraindicerat. Avsluta 6 veckor innan planerad graviditet. Postmarketing- och registerdata visar misstanke om specifika teratogena effekter (skelett- och CNS-missbildningar) samt ökad risk för spontanabort. ^{20,33}	Data saknas. Avstå från amning.
Imurel/ Azatioprin Graviditet: D Amning: IV	Behandling kan fortsätta. Mångårig erfarenhet finns från transplanterade patienter där tio års uppföljning av barn till transplanterade mödrar inte har visat negativa effekter på utveckling eller immunförsvar. ^{20,62,63,66,76,81,83,86,87} Benmärgshämning hos fostret har beskrivits vid doser över 2 mg/kg/dygn. ²	Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data finns endast i begränsad omfattning. ^{2,3,63,64,66,86} Passerar över i bröstmjolk i små mängder. ^{24,25} Amning kan övervägas om klinisk stark indikation finnes för behandling och efter noggrann information om att påverkan på barnet inte helt kan uteslutas. Expositionen kan minimeras genom amning före eller tidigast 4 timmar efter tablettintag. ⁶⁵
Kolkicin FASS-gruppering saknas	Behandling kan fortsätta. Indikation för rutinmässigt fostervattenprov föreligger inte. ^{36,78,79,84,85}	Inga hinder för amning. Små mängder passerar över till barnet men risker för barnet osannolikt vid terapeutiska doser. ^{21,85}

DMARD, forts

Preparat/ FASS-gruppering	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Methotrexate Emthexat Metoject Graviditet: D Amning: III	Kontraindicerat. Avsluta behandling minst 3 månader innan planerad graviditet. Ge folsyra 2.5 mg/dag efter avslutad behandling och genom hela graviditeten. ^{2,40}	Kontraindicerat.
Myocrisin Natriumaurotiomalat Graviditet: B2 Amning: III	Avsluta behandling vid påvisad graviditet. Humandata är sparsamma. ^{12,55} Djurstudier har visat på kongenitala missbildningar. ¹⁶	Avstå från amning. Passerar över bröstmjolk till den grad att påverkan på barnet inte kan uteslutas. ¹⁶
Plaquenil/ Klorokinofosfat Graviditet: B3 Amning: II	Behandling kan fortsätta. Plaquenil är att föredra p.g.a. bättre säkerhetsdata samt mindre vävnadsdistribution. ^{2,39,63,73,77,87}	Inga hinder för amning. ^{2,63,77}
Salazopyrin EN/ Sulfasalazin Graviditet: A Amning: II	Behandling kan fortsätta. Säkerhetsdata från en stor mängd graviditeter finns. ^{2,63,87} För att minimera risken för blodbildspåverkan hos fostret bör dosen inte överskrida 2 gram/dygn. ⁴⁶ Ge folsyra 2.5 mg/dag under hela graviditeten. ^{2,40}	Inga hinder för amning hos fullgånget friskt barn. ^{2,22,63} I övriga fall diskutera med barnläkare.
Sandimmun/ Ciklosporin Graviditet: B1 Amning: III	Behandling kan fortsätta. Mångårig erfarenhet från barn till transplanterade kvinnor finns. Ingen risk för teratogena skador vid doser < 5 mg/kg/dygn. ^{2,20,66,86,87} Kontroll av blodtryck och njurfunktion hos moder enligt gängse rutiner.	Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data saknas. ^{2,3,86} Passerar över i bröstmjolk i små mängder men hos enstaka barn har högre koncentrationer uppmätts. ²⁶ Generell rekommendation är att avstå från amning men amning kan övervägas vid stark önskan hos modern och efter noggrann information om att påverkan på barnet inte helt kan uteslutas.

DMARD, forts

Preparat/ FASS-gruppering	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Sendoxan/ Cyklofosfamid Graviditet: D Amning: III	Kontraindicerat Avsluta behandling 3 månader innan planerad graviditet. Alkylerande läkemedel. Teratogen effekt hos djur och människa. Skelett- och CNS-missbildningar beskrivna vid exponering i 1:a trimestern. Blodbildspåverkan hos barnet beskrivet vid exponering i 2:a och 3:e trimestern.	Kontraindicerat.

Biologiska läkemedel

Preparat/ FASS-gruppering	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Remicade C/IVa Enbrel B2/IVa Humira B2/IVa Simponi C/IVa	Avsluta behandling vid påvisad graviditet; vid hög sjukdomsaktivitet kan behandlingen fortgå men avslutas före vecka 30; välj då ett av preparaten:	Remicade: I fallrapporter har infliximab ej kunnat påvisas i bröstmjölk
	Remicade Enbrel Humira då klinisk dokumentation för dessa är bäst. 9,10,11,15,48,59,66,71,86,87 Djurstudier och klinisk erfarenhet har hittills inte kunna belägga några teratogena risker men data är fortfarande otillräckliga för att TNF-blockad under graviditet generellt skall kunna rekommenderas. Observera att transport av antikroppar (IgG1) över placenta äger rum under hela graviditeten men framför allt under 3:e trimestern. ^{56,80} Om exponering med TNF-blockad har skett i sen graviditet ska levande vaccin till barnet undvikas de första 7 levnads-månaderna. ⁵⁷ Under medicinering med TNF-blockad ska ej rubellavaccin ges.	resp. i ett fall påvisats i mycket låg koncentration; i blodprov från ammade barn har infliximab ej kunnat påvisas. 66,67,68,69,70,71,72,86 Sannolikt ofarligt; amning kan övervägas vid stark önskan hos modern och efter noggrann information om att påverkan på barnet inte helt kan uteslutas. Övriga anti-TNF-preparat: Data otillräckliga. Avstå från amning. ⁴⁸

Preparat/ FASS-gruppering	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Mabthera/Rituximab Graviditet: B2	Avsluta behandling 12 månader innan planerad graviditet. ^{10,11,59} Humandata mycket begränsade.	Data saknas. Avstå från amning.
Orencia/Abatacept Graviditet: B3 Amning: IVa	Avsluta behandling 14 veckor innan planerad graviditet. ^{10,11,59} Djurstudier har inte påvisat några teratogena risker. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning.
Roactemra/Tocilizumab Graviditet: B3 Amning: IVa	Avsluta behandling 3 månader innan planerad graviditet. ^{58,59} En djurstudie har visat ökad frekvens av spontanabort och fosterdöd vid mycket höga doser. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning.
Kineret/Anakinra Graviditet: B1 Amning: IVa	Avsluta behandling en vecka innan planerad graviditet. ^{10,59} Djurstudier och enstaka fallrapporter har inte påvisat några teratogena risker. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning.

Manlig fertilitet och risker vid behandling med DMARD och biologiska läkemedel vid reumatisk sjukdom

Avseende teratogenicitet och nedsatt fertilitet hos män till följd av antiinflammatorisk och/eller antireumatisk behandling finns sparsamt med kontrollerade data. Nedanstående rekommendationer baseras på i litteraturen tillgängliga uppgifter och är långt ifrån heltäckande. Vid de läkemedel där uppgifter saknas har vi valt att avstå från att ge någon rekommendation.

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
NSAID	Kan påverka spermieantal och kvalitet. ^{18,19}	Ingen känd.	Fortsatt behandling. Uppehåll vid infertilitet.
Kortison	Data saknas.	Ingen känd	Fortsatt behandling.

DMARD och biologiska läkemedel

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
Arava/Leflunomid	Data saknas.	Djurstudier har visat risk för kongenitala missbildningar. ^{29,30} Sparsamt med humandata.	P.g.a. teratogenicitet i djurstudier och otillräckliga humandata rekommenderas utsättning inför konception. Wash-out förfarande bör övervägas. ^{30,42} Var god se rekommendation hos kvinnor.
Cellcept/ Mykofenolatmofetil	Data från transplantationslitteraturen har inte påvisat nedsatt fertilitet. ^{3,20,42}	Inga data tydande på teratogena effekter. ^{20,42,44}	Fortsatt behandling.
Imurel/ Azatioprin	Inga belägg för nedsatt fertilitet. ^{3,20}	Inga data tydande på teratogena effekter. ^{76,82,87}	Fortsatt behandling.
Kolkicin	Djurstudier med höga doser utan belägg för försämrad fertilitet. Heller ingen riskökning visad i de mindre humanstudier som har gjorts. ^{37,38,79}	Inga data tydande på teratogena effekter. ^{37,79} Indikation för rutinmässigt fostervattenprov föreligger inte.	Fortsatt behandling.

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
Methotrexate Emthexat Metoject	Inkonklusiva data, Studier tyder på reversibel infertilitet. ³	Otillräckliga data. ^{88,89,90} Den kända embryo- toxiciteten hos kvinnor ger upphov till den kliniska rekommendationen. ⁸⁷	Behandlingen avslutas 3 månader innan planerad konception.
Salazopyrin EN/ Sulfasalazin	Ger upphov till reversibel oligo- spermi hos 1-10 % av patienterna. ³	Inga data tydande på teratogena effekter. ⁴⁵	Behandlingen kan ges. Avbrytes vid eventuell infertilitet. 2-3 månaders uppehåll med sulfasalazin återställer spermiekvaliteten. ²
Sandimmun/ Ciklosporin	Data från transplantations- litteraturen har inte påvisat någon nedsatt fertilitet. ^{3,20}	Inga data tydande på teratogena effekter.	Fortsatt behandling.
Sendoxan/ Cyklofosamid	Gonadotoxiskt. Kan ge irreversibel sterilitet. ³	Data saknas. Enstaka fallrapporter om kongenitala miss- bildningar hos barn till män behandlade med Sendoxan. I de enstaka större studier som gjorts finns inga säkra belägg för detta. ⁴⁷	Undviks. Avsluta behandling 3 månader innan planerad konception.
TNF-blockerare Enbrel Humira Remicade Cimzia Simponi	Data saknas. Enstaka studier har påvisat minskad spermierörlighet i anslutning till Remicadeinfusion. ^{31,41}	Data saknas. I nuläget ingenting som tyder på teratogena effekter. ^{49,87}	Fortsatt behandling.

Referenser

1. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):215.
2. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(3):209.
3. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Oct; 35(2):112-121.
4. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Mar; 5(3):571-580.
5. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13; 160(5):610-619.
6. Keeling SO, Oswald AE. Pregnancy and rheumatic disease: "by the book" or "by the doc". *Clin Rheumatol.* 2009 Jan; 28(1):1-9.
7. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May; 33(2):319-343, vi-vii.
8. Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf.* 2006; 29(10):845-863.
9. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Apr; 46(4):695-698.
10. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15; 61(5):587-592.
11. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun; 47 Suppl 3:iii28-31.
12. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.* 1998 Nov; 19(5):389-410.
13. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Jul; 5(7):382-390.
14. Ostensen M. Management of early aggressive rheumatoid arthritis during pregnancy and lactation. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Jun; 10(9):1469-1479.
15. Ostensen M. Therapy: are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Apr; 5(4):184-185.
16. www.briggsdrugsinpregnancy.org
17. Prevot A, Martini S, Guignard JP. In utero exposure to immunosuppressive drugs. *Biol Neonate.* 2002; 81(2):73-81.
18. Joyce CL, Nuzzo L, Wilson L. Evidence for a role cyclooxygenase (prostaglandin synthetase) and prostaglandins in the sperm acrosome reaction and fertilization. *J Androl.* 1987; 74-82.
19. Martini AC, Molina RI, Tisseraa BS. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertil Steril* 2003; 221-2.
20. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2008 Oct; 22(4):223-240. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001 Sep; 108(3):776-789
21. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Jul; 3(7):400-406.
22. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs.* 2000 May-Jun; 2(3):223-238.
23. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG.* 2007 Apr; 114(4):498-501.
24. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother.* 2006 Dec; 40(12):2269-2272.

25. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*. 2003 Jun 27; 75(12):2144-2146.
26. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Aug; 177(2):256-259; discussion 259-261.
27. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000 Dec; 62(6):385-392.
28. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001 Feb; 63(2):106-112.
29. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 64; 1096-97.
30. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 15; 26(4):513-533.
31. Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Borghi O, Tincani A, Motta M, et al. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol Lett*. 2004 Apr 1; 149(1-3):155-162.
32. Roche Laboratories. Mycophenolate mofetil package insert. Nutly, NJ: Roche Laboratories 2007.
33. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jun 10; 108(2):171-176.
35. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Dec; 141(2):115-118.
36. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving Colchicine: Is amniocentesis justified? *Arthritis Care & Research* 2010 Feb; 62(2); 143-148.
37. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Oct; 34(2):549-552.
38. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod*. 1998 Feb; 13(2):360-362.
39. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf*. 1996 Mar; 14(3):131-145. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000 Nov; 343:1608-1614
40. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis*. 2005 Apr; 11(4):395-9.
41. De Santis M, Cesari E, Cavaliere A, Ligato MS, Visconti D, Caruso A. Paternal exposure and counselling: experience of a Teratology Information Service. *Reprod Toxicol*. 2008 Sep; 26(1):42-6.
42. Golding A, Hague UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and Reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007 May; 33:319-343.
43. Personlig kommunikation; Ulf Bergman KAROLIC 2010.
44. Personligt meddelande Pfizer 2010.
45. Biverkningsnytt; Fetal hemolytisk anemi vid sulfasalazinbehandling under graviditet. Information från Läkemedelsverket 1; 2004: 59-60.
46. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB et al. Pregnancy Outcome of Partners of Male Survivors of Childhood Cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Feb; 21 (4): 716-721
47. Ali, Y.M. Kuriya B. Orozco C. Cush J.J. Keystone E.C. Can Tumor Necrosis Factor Inhibitors Be Safely Used in Pregnancy? *The Journal of Rheumatology* 2010; 37:9-17
48. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondylarthritis *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1842-1844
49. www.janusinfo.se
50. Drugline/ klinisk farmakologi/LIC
51. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
52. *Rheumatology*, 4th Edition: Hochberg, copyright 2008 Mosby, An Imprint of Elsevier.

53. Kelleys Textbook of Rheumatology, 8th Edition: Firestein.
54. Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A. Gold Therapy in Women planning Pregnancy: Outcome in One Center. *The Journal of Rheumatology* 2007;34;1827-1831
55. Kane SV, Acquah LA. Placental Transport of Immunoglobulins: A Clinical Review for Gastroenterologists Who Prescribe Therapeutic Monoclonal Antibodies to Women During Conception and Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104: 228-233
56. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:603-605
57. Produktresumé Tocilizumab Roche 2011
58. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2011, 23:293-298
59. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985 Jun;106(6):1008-11
60. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 Mar;53(3):324-8.
61. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, Masson P, De Keyser F. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Nov;50(11):1955-68. Epub 2011 Sep 2
62. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011 Oct 22;71(15):1973-87
63. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011 Apr;5(2):95-100. Epub 2010 Dec
- Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1209-13. Epub 2008 Aug 30
64. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 May;16(5):881- 95
65. Cassina M, Fabris L, Okolicsanyi L, Gervasi MT, Memmo A, Tiboni GM, Di Gianantonio E, Clementi M. Therapy of inflammatory bowel diseases in pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):695-707
66. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Aug;43(7):613-6
67. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, Chowers Y, Lang A. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011 Dec;5(6):555-8
68. Joel Z Stengel, Hays L Arnold. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008 May 21; 14(19): 3085-3087
69. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):214-23; quiz 224. Epub 2010 Dec 14
70. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
71. ALLA OSADCHY, THIRUKUMARAN RATNAPALAN, and GIDEON KOREN. Ocular Toxicity in Children Exposed in Utero to Antimalarial Drugs: Review of the Literature. *J Rheumatol* 2011;38;2504-2508
72. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585.e1-585.e7
73. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011 Apr 19;183(7):796-804
74. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta- analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Mar 20. doi: 10.1002/ibd.22948. [Epub ahead of print]
75. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, Frassi M, Biasini C, Zatti

- S, Chirico G. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005 Feb;25(2):86-9 12
76. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):144.e1-6. Epub 2010 Jul 1
77. Both T, van Laar JA, Bonte-Mineur F, van Hagen PM, van Daele PL. Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(12):A4196
78. Kane S, Acquah L. Placental transport of immunoglobulins. A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 228-233.
79. Lisa Shima, Guy D. Eslick, Alexander A. Simring et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2011) 5, 234–238
80. Carlos Teruel , MD, Antonio López-San Rom á n, PhD, Fernando Bermejo et al. Outcomes of Pregnancies Fathered by Inflammatory Bowel Disease Patients Exposed to Thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2003–2008.
81. Lee Hilary Goldstein, Galit Dolinsky, Revital Greenberg et al. Pregnancy Outcome of Women to Azathioprine during Pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)* 79:696–701 (2007).
82. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):245-6.
83. Sarah Dotters-Katz, MD, Jeffrey Kuller, MD, and Thomas Price, MD. The Impact of Familial Mediterranean Fever on Women's Health. *OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY*. 2012 Volume 67, Number 6:357-364.
84. Sumona Saha, Arnold Wald. Safety and Efficacy of Immunomodulators and Biologics During Pregnancy and Lactation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 November ; 11(6): 947–957.
85. Monika Østensen and Frauke Förger. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current Opinion in Pharmacology* 2013, 13:470–475.
86. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E: Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2011, 38:628-632.
87. Viktil KK, Engeland A, Furu K: Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012, 41:196-201.
88. Corinna Weber-Schoendorfer, Maria Hoeltzenbein, Evelin Wacker et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology* 2014;53:757-763.

FASS-textens gruppering av läkemedel för bruk under graviditet

Kategori A	Data från ett stort antal graviditeter tyder inte på skadliga effekter av läkemedlet på graviditet eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Läkemedel kan användas vid graviditet.
Kategori B	Data från ett begränsat antal graviditeter tyder inte på skadliga effekter av läkemedlet på graviditet eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Förskrivning under graviditet skall ske med försiktighet
Kategori B: 1	Djurstudier tyder ej på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlossningen eller utveckling efter födsel.
Kategori B: 2	Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekten på graviditet och/eller fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.
Kategori B: 3	Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Betydelsen av dessa för människa är okänd
Kategori C	Läkemedel har skadliga farmakologiska effekter på graviditet och/eller fostret. Skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.
Kategori D	Läkemedlet orsakar/misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Kontraindicerat under graviditet.

FASS-textens gruppering av läkemedel för bruk under amning

Grupp I	Passerar ej över i modersmjölk
Grupp II	Passerar över i modersmjölk med risk för påverkan av barnet synes osannolik med terapeutiska doser
Grupp III	Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan av barnet föreligger även i terapeutiska doser
Grupp IVa	Uppgift saknas om passage över i modersmjölk
Grupp IVb	Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet.