

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

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening:

Evy Björnehall (ordförande), Aleksandra Antovic, Marie Fischer, Daniel Glinatsi, Karin Hellgren,*
Carmen Roseman och Muna Saleh

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	2
GENERELLA REKOMMENDATIONER	2
ÖVERSIKTLIG TABELL ÖVER LÄKEMEDEL	4
KVINNOR	5
NSAID och kortikosteroider	5
Konventionella syntetiska DMARD	7
TNF-hämmare	10
Biologiska läkemedel, icke TNF-hämmare	12
”Targeted ” syntetiska läkemedel inklusive JAK-hämmare	15
MÄN	16
NSAID och kortikosteroider	16
Konventionella syntetiska DMARD	16
Biologiska och targeted syntetiska läkemedel	18
REFERENSER	19

*Karin Hellgren är anställd som utredare på Läkemedelsverket. Dessa rekommendationer är baserade på publicerade vetenskapliga artiklar och arbetsgruppens egen tolkning av dessa och representerar inte nödvändigtvis Läkemedelsverkets syn.

INTRODUKTION

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. Den kliniska rekommendationen baseras på tillgänglig evidens i litteraturen och, i frånvaro av sådan, på internationell konsensus och beprövad erfarenhet. För nyare preparat där klinisk erfarenhet saknas, eller är begränsad, baseras rekommendationen på respektive preparats produktresumé/FASS-text. På sidan 4 finns en översiktlig tabell kring rekommendation för samtliga preparat som behandlas i dokumentet. Därefter följer en mer detaljerad sammanfattning med bakgrundsdata och referenser för vart och ett av preparaten.

Det bör också påpekas att det alltid är behandlande reumatolog som ansvarar för handläggning av sina patienter. Referenslistan innefattar nyckelreferenser men gör inte anspråk på att vara någon fullständig sammanställning av all relevant litteratur på området.

GENERELLA REKOMMENDATIONER

Data talar för att hög sjukdomsaktivitet under graviditeten innebär ökad risk för negativa graviditets- och förlossningsutfall såsom förtidig födsel och tillväxthämning hos fostret. Uppmuntra därför patienten att planera graviditeten till en period då sjukdomen är *lågaktiv*, helst sedan minst 6 månader tillbaka. 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 behandling med läkemedel under graviditeten.

En viktig läkemedelsaspekt är förstås risk för *teratogena* effekter. Den mest vulnerabla perioden för detta 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. Det är också viktigt att behandlade läkare efterhör att patienten använder sig av en effektiv preventivmetod inför start, och under behandling, med teratogena läkemedel. Om graviditet uppstår hos en kvinna som är exponerad för teratogena läkemedel tiden runt konception och/eller i tidig graviditet är det viktigt med snabbt samråd mellan kvinnan, hennes partner, specialistmödravården samt behandlade reumatolog för att ge kvinnan så mycket information som möjligt för att kunna fatta beslut om att fortsätta eller avbryta graviditeten.

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.

VACCINATIONER AV BARN

Beträffande rekommendation kring vaccination av barn, som har exponerats för immunmodulerande läkemedel under graviditet eller amning, hänvisas till individuell läkarbedömning med utgångspunkt från det nationella dokumentet ”Vägledning för vaccination med levande försvagade vacciner, av barn som under graviditeten eller vid amning exponerats för immunmodulerande läkemedel”, vilket återfinns på hemsidan för ”Rikshandboken Barnhälsovård för professionen”. Se även avsnittet om TNF-hämmare.

NYHETER 2024

Texten om hydroxiklorokin, kortikosteroider, TNF-hämmare och biologiska läkemedel, icke TNF-hämmare har omformulerats. Behandling med abatacept, tocilizumab, belimumab, ustekinumab samt sekukinumab kan fortsätta fram till konstaterad graviditet.

Avsnittet om män är uppdaterat och omformulerat. Män kan fortsätta med metotrexat inför graviditet. Filgotinib kan övervägas till män i samband med planerad graviditet, vid stark medicinsk indikation för behandling med JAK-hämmare.

Tabeller och referenser har uppdaterats. Tillägg av nya läkemedel: anifrolumab, voklosporin, kanakinumab och risankizumab.

ÖVERSIKTLIG TABELL ÖVER LÄKEMEDEL

	Kvinnor			Män
	Inför konception samt under 1:a&2:a trimestern	Under 3:e trimestern	Under amning	Inför konception
Läkemedel förenliga med graviditet och/eller amning.	Prednisolon Azathioprin Kolkicin Hydroxiklorokin Sulfasalazin Ciklosporin Takrolimus Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Prednisolon Azathioprin Kolkicin Hydroxiklorokin Sulfasalazin Ciklosporin Takrolimus Certolizumab pegol	NSAID, icke selektiva Prednisolon Betametason Dexametason Kolkicin Hydroxiklorokin Sulfasalazin Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab	NSAID, icke selektiva Prednisolon Betametason Metotrexat Azathioprin Hydroxiklorokin Kolkicin Ciklosporin TNF-hämmare
Kan användas efter noggrant övervägande.	NSAID, icke selektiva Betametason Dexametason	Betametason Dexametason Adalimumab Etanercept Golimumab Infliximab	Azathioprin Ciklosporin Takrolimus	Sulfasalazin Mykofenolatmofetil Rituximab Filgotinib
Läkemedel som är olämpliga, endast om annat alternativ saknas.	NSAID, selektiva Cox2 hämmare Rituximab			Leflunomid
Läkemedel som ej skall användas. OBS! Viktigt att säkerställa att patienten använder sig av en effektiv preventivmetod. <i>*Kan användas fram till konstaterad graviditet.</i>	Leflunomid Mykofenolatmofetil Metotrexat Cyklofosfamid Abatacept* Anakinra* Tocilizumab* Belimumab* Ustekinumab* Sekukinumab* Kanakinumab Sarilumab Ixezumab Apremilast Baricitinib Tofacitinib Upadacitinib Filgotinib Guselkumab Voklosporin Risankizumab Anifrolumab	NSAID, selektiva och icke selektiva Leflunomid Mykofenolatmofetil Metotrexat Cyklofosfamid Rituximab Abatacept Anakinra Tocilizumab Belimumab Ustekinumab Sekukinumab Kanakinumab Sarilumab Ixezumab Apremilast Baricitinib Tofacitinib Upadacitinib Filgotinib Guselkumab Voklosporin Risankizumab Anifrolumab	NSAID, selektiva Cox2 hämmare Leflunomid Mykofenolatmofetil Metotrexat Cyklofosfamid Rituximab Abatacept Tocilizumab Anakinra Belimumab Ustekinumab Sekukinumab Kanakinumab Sarilumab Ixezumab Apremilast Baricitinib Tofacitinib Upadacitinib Filgotinib Guselkumab Voklosporin Risankizumab Anifrolumab	Cyklofosfamid JAK-hämmare, utom filgotinib

KVINNOR

NSAID och kortikosteroider

Preparat	Rekommendation vid graviditet	Rekommendation vid amning
NSAID	<p>Kontinuerlig behandling bör undvikas men kan, om nyttan bedöms överväga risken, fortsättas vid behov och med lägsta möjliga dygnsdos, fram till trimester 3 (det vill säga t.o.m graviditetsvecka 28).¹³⁶ I tredje trimestern är NSAID kontraindicerat. Välj preparat med kort halveringstid såsom ibuprofen i icke depå-beredning. Kontinuerlig behandling bör ske i samråd med obstetriker så att fosterövervakning planeras för kontroll av ev. oligohydramnios och för tidig slutning av ductus arteriosus.¹</p> <p>Kan påverka implantation. Vid upprepade missfall och infertilitet seponera NSAID.^{1 2}</p> <p>Data för selektiva Cox-2 hämmare är otillräckliga, varför behandling bör undvikas.¹¹⁷</p>	<p>Inga hinder för amning hos fullgånget friskt barn.⁴⁻⁶ I övriga fall diskutera med barnläkare.</p> <p>Små kvantiteter utsöndras i bröstmjölk. Välj preparat med kort halveringstid i icke depå-beredning. Bäst evidens föreligger för ibuprofen^{1 2}</p> <p>Data för selektiva Cox-2 hämmare är otillräckliga. Bör ej användas under amning^{2 3}</p>
Kortikosteroider	<p>Upp till 20 mg prednisolon/dygn kan ges under graviditet.^{8 9} Högre doser kan övervägas, om det medicinska tillståndet så kräver som t ex vid inre organmanifestationer.¹</p> <p>Man bör dock sträva efter lägsta möjliga dos då det finns signaler om association mellan steroider och för tidig födsel vid RA oavsett sjukdomsaktivitet^{137 138 139}</p> <p>Det finns rapporterat en möjlig liten ökad risk för läpp-gomspalt vid exponering under 1:a trimestern. Data är inkonklusiva. Om någon riskökning alls föreligger är den absoluta riskökningen under 2/10 000 födda barn.⁴⁻¹¹</p> <p>Prednisolon, prednison och metylprednisolon inaktiveras till stor del i placenta. Max 10% når fostret. Undvik fluorerade steroider (=betametason och dexametason) då dessa metaboliseras sämre av placenta och därmed passerar över till fostret.</p> <p>Inga hinder för lokala steroidinjektioner under graviditet.</p>	<p>Inga hinder för amning. Endast små mängder prednisolon utsöndras i bröstmjölk, (plasma/bröstmjölk kvot 0.1 vid doser upp till 20 mg/dygn).⁴</p> <p>Vid prednisolondoser >20 mg/dygn överväg ett tidsintervall på 4 timmar^{1 12 13} mellan tablettintag och amning.</p> <p>Data för dexametason och betametason saknas.</p> <p>Inga hinder för lokala steroidinjektioner under amningsperiod.</p>

Preparat	Rekommendation vid graviditet	Rekommendation vid amning
Kalcium och vitamin D	Om osteoporosprofylax ges under graviditet bör det dagliga intaget inte överskrida 1500 mg kalcium och 600 IE vitamin D. Kalcipos-D forte rekommenderas ej under graviditet. ¹¹⁵	

Konventionella syntetiska DMARD

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Leflunomid	Kontraindicerat. Humandata saknas. Djurstudier har visat ökad risk för kongenitala missbildningar. ^{20-22 118-119 140} Behandling bör avslutas 2 år innan planerad graviditet. Wash-out med kolestyramin för att påskynda eliminering skall övervägas (se FASS för ytterligare rekommendationer).	Avstå från amning. Data saknas. ¹⁴⁸
Mykofenolatmofetil	Kontraindicerat. Avsluta 6 veckor innan planerad graviditet. Postmarketing- och registerdata visar ökad förekomst av medfödda missbildningar samt ökad risk för spontanabort. ^{23 24 140}	Avstå från amning. Data saknas. ¹⁴⁸
Azathioprin	Behandling kan fortsätta. ¹⁴⁰ Mångårig erfarenhet finns från transplanterade patienter där tio års uppföljning av barn till transplanterade mödrar inte har visat negativa effekter på utveckling eller immunförsvar. ¹⁴⁻¹⁹ Om möjligt begränsa mammans dos till 2 mg/kg/dygn då benmärgshämning hos fostret har beskrivits vid doser över detta. ³⁰	Amning kan övervägas om stark indikation finns för behandling. ^{20-24 148} Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data begränsade. ^{36 37} Passerar över i bröstmjolk i endast små mängder förutsatt att modern har normal TPMT- (Tiopurin-S-metyltransferas) aktivitet. Om detta inte har gjorts tidigare, kontrollera således TPMT hos modern om barnet helammas. Vid nedsatt TPMT-aktivitet kontrollera blodstatus med differentialräkning och leverstatus hos barnet. Expositionen kan minimeras genom amning före eller tidigast 4–6 timmar efter tablettintag. ²²
Kolkicin	Behandling kan fortsätta. ²⁵⁻³¹	Inga hinder för amning. Små mängder passerar över till barnet men risker för barnet osannolikt vid terapeutiska doser. ^{23 32} Barnets exponering kan minimeras om amning undviks 4 timmar efter tablettintag. ²²

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Metotrexat	<p>Kontraindicerat. Avsluta behandling minst 3 månader innan planerad graviditet.</p> <p>Ge folsyra 2.5 mg/dag efter avslutad behandling och genom hela graviditeten.^{23 33 34 120 121 140}</p>	Kontraindicerat.
Hydroxiklorokin Klorokinofosfat	<p>Kvinnor med SLE bör behandlas med hydroxiklorokin inför och under hela graviditeten, om inga kontraindikationer finns.³⁵ Dock bör man sträva efter lägsta möjliga dos, ≤400 mg/dag.</p> <p>Inga hinder för behandling i 2:a eller 3:e trimestern. Avseende behandling i 1:a trimestern har tidigare mindre studier inte visat några signifikant ökade risker för missbildningar.¹⁴¹⁻¹⁴⁵</p> <p>En kohortstudie av cirka 2000 kvinnor exponerade för hydroxiklorokin <i>runt tiden för konception/tidig graviditet</i> noterade en signifikant ökad relativ risk för generella missbildningar under barnens första 3 levnads månader vs. icke hydroxiklorokin-exponerade kvinnor. Risken var enbart förhöjd vid hydroxiklorokin-doser >400 mg/dag.³⁶</p> <p>Hydroxiklorokin är att föredra framför klorokinofosfat p.g.a. bättre säkerhetsdata och mindre vävnadsdistribution.</p>	Inga hinder för amning. ³⁷⁻³⁹
Sulfasalazin	<p>Behandling kan fortsätta. Säkerhetsdata från en stor mängd graviditeter finns.^{1 38 40}</p> <p>För att minimera risken för blodbildspåverkan hos fostret bör dosen inte överskrida 2 gram/dygn.⁴¹</p> <p>Ge folsyra 2,5 mg/dag under hela graviditeten.^{30 45}</p>	Inga hinder för amning hos fullgånget friskt barn. ^{1 38 42} I övriga fall diskutera med barnläkare.

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Ciklosporin	<p>Behandling kan fortsätta. Mångårig erfarenhet från transplantationslitteratur finns.</p> <p>Ingen risk för teratogena skador vid doser <5 mg/kg/dygn.^{14 33 43 44}</p> <p>Kontroll av blodtryck och njurfunktion hos moder enligt gängse rutiner.</p>	<p>Amning kan övervägas om stark indikation finns för behandling.^{34 140}</p> <p>Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data saknas.^{44 45 146}</p> <p>Passerar över i bröstmjolk i små mängder men hos enstaka barn har högre koncentrationer uppmätts.⁴⁶</p>
Voklosporin	<p>Avsluta behandlingen 3 veckor innan planerad graviditet. Begränsade data. Djurstudier har visat reproduktionstoxokologiska effekter.¹⁴⁷</p>	<p>Avstå amning. Data saknas.¹⁴⁷</p>
Takrolimus	<p>Behandling kan fortsätta. Erfarenhet framför allt från transplantationslitteratur. Inga signaler om teratogena skador.^{2 59}</p> <p>Monitorering av läkemedel görs via koncentrationsbestämning i helblod enligt gängse rutiner. Terapeutiskt intervall bör ligga som hos en icke gravid.⁴⁷</p>	<p>Amning kan övervägas om stark indikation för behandling. Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Passerar över i bröstmjolk i små mängder (<1%)⁴⁷⁻⁴⁹</p>
Cyklofosfamid	<p>Kontraindicerat</p> <p>Avsluta behandling 3 månader innan planerad graviditet.^{34 140}</p> <p>Teratogen och gonadotoxisk effekt. Skelett- och CNS-missbildningar beskrivna vid exponering i 1:a trimestern.</p> <p>Blodbildspåverkan hos barnet beskrivet vid exponering i 2:a och 3:e trimestern.</p> <p>Kan ge irreversibel infertilitet hos både kvinnor och män. Viktigaste prediktiva faktorn är ålder och kumulativ dos.</p> <p>Vid behandlingsstart överväg remiss till fertilitetsenhet för bedömning av möjlighet till fertilitetsbevarande åtgärd.</p>	<p>Kontraindicerat</p>

TNF-hämmare

Under graviditet sker transport av antikroppar från mor till foster över placenta, vilket medieras av den fetala Fc-receptorn. Fetala Ig-nivåer ökar stadigt från början av andra trimestern. Antikroppar av typen IgG1 överförs mest effektivt och merparten av transporten sker under tredje trimestern.⁶³ Preparat som innehåller en komplett IgG1-molekyl (infiximab/INF, adalimumab/ADA, golimumab/GOL) förväntas därmed överföras i högre grad än preparat som saknar Fc-fragment (certolizumabpegol/CZP).

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
<p><u>TNF-hämmare</u></p> <p>Infiximab/INF Etanercept/ETA Adalimumab/ADA Golimumab/GOL Certolizumabpegol/CZP</p> <p>OBS! Data avseende biosimilarer under graviditet och amning saknas helt. Evidensbaserad rekommendation avseende dessa kan därför inte ges, men det finns inga signaler om att biosimilarerna har en annan riskprofil än motsvarande originalpreparat. Vår rekommendation är att biosimilarerna skall betraktas på samma sätt som originalpreparaten.</p>	<p>Tillgänglig evidens stödjer att behandling med TNF-hämmare kan fortsätta genom hela graviditet om medicinsk indikation, såsom pågående sjukdomsaktivitet, föreligger.^{2 34 140}</p> <p>Det finns heller ingen indikation att byta från en effektiv TNF-hämmare till CZP. Hittills har inga säkra teratogena risker för TNF-hämmare kunnat beläggas.^{64 128 129 130}</p> <p>Avseende de separata TNF-hämmarna är CZP och ADA bäst studerade för användning under graviditet.^{23 43 44 50-56}</p> <p>Vid stabil sjukdom hos patient med låg risk för skov, överväg seponering av INF och GOL vid 20 graviditetsveckor, ADA vid 28 veckor och ETA vid 32 veckor. Fullgånget, friskt barn kan då vaccineras enligt barnvaccinationsprogrammet, inklusive levande rotavirusvaccin vid 8 veckor.¹⁴⁰ Eventuella andra levande vaccin, såsom BCG (tuberkulos), bör diskuteras med barnläkare.</p> <p>Om TNF-behandling ges under hela graviditeten, skall levande vaccin till barnet undvikas fram till 6 månaders ålder. Detta gäller inte CZP, som kan ges under hela graviditeten och vaccination kan ges enligt vaccinationsprogrammet.</p>	<p>Sannolikt ofarligt om fullgånget, friskt barn.^{34 140 148}</p> <p>Beträffande ytterligare vaccinationsrekommendationer, se sidan 2, samt ”Rikshandboken Barnhälsovård för professionen”.</p>

	<p>Beträffande ytterligare vaccinationsrekommendationer, se sidan 2, samt "Rikshandboken Barnhälsovård för professionen".</p> <p>Obs! Gällande vår rekommendation avseende tidsram mellan sista behandling med ADA, ETA, GOL och vaccination med rotavirusvaccin, baseras denna på nyligen uppdaterade rekommendationer i produktinformationen och skiljer sig därför något från rekommendationen avseende detta i Rikshandboken från 2022.</p>	
--	--	--

Biologiska läkemedel, icke TNF-hämmare

För samtliga antikropps-baserade läkemedel nedan finns det endast begränsad evidens avseende behandling under graviditet och amning. Då föreliggande data dock inte ger misstanke om teratogenicitet och IgG1 inte passerar placenta förrän i senare delen av graviditeten anses risken för påverkan av fostret vara försumbar tiden innan och fram till konception. (OBS avvikande rekommendationer från FASS.) Därför kan behandling fortsätta fram till konstaterad graviditet, men bör då om möjligt seponeras.* *Detta gäller för abatacept, tocilizumab, belimumab, ustekinumab samt sekukinumab.*¹ För övriga preparat gäller rekommendationen i tabellen nedan för respektive preparat.

Om behandlingen fortsättes av given anledning, ska vaccinationsrekommendationer beaktas (se ovan samt sidan 2).

Samtliga rekommendationer avseende amning grundas på begränsade till mycket begränsade data i första hand fallrapporter. Generellt gäller för nedan läkemedelsgrupp att substanserna utgörs av stora molekyler, vilka bör brytas ned partiellt eller helt i barnets magtarmkanal vid oralt intag via bröstmjölk. Förekomst av respektive läkemedel i bröstmjölken torde därför vara låg till försumbar.

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Rituximab	Avsluta behandling 6 månader innan planerad graviditet. Humandata begränsade, inga signaler om teratogena risker. Vid stark medicinsk indikation kan dock fortsatt behandling övervägas under första trimestern. 23 51 55 57 126 Transport av antikroppar (IgG1) över placenta äger rum framför allt under 3:e trimestern. ⁵⁸ B-cellsdepletion hos barnet finns rapporterad. ^{59 140}	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. 148 150
Abatacept*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. Djurstudier samt begränsade humandata har inte påvisat några teratogena risker. ^{60 140} Relativt hög andel spontanabort, som dock kan ha andra orsaker som annan samtidig läkemedelsbehandling. ¹⁴⁹	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. 148
Tocilizumab*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. ⁶¹ En djurstudie har visat ökad frekvens av spontanabort och fosterdöd vid mycket höga doser. Humandata är begränsade, hittills inga signaler på teratogena risker. ^{80 140}	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. 148 151 152

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Anakinra*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. Vid stark medicinsk indikation kan fortsatt behandling övervägas. ^{51 58 62-65 140 153 154} Djurstudier och fallrapporter har inte påvisat några teratogena risker. Humandata begränsade.	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. ^{148 153 154}
Belimumab*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. ^{66 127} Inga säkra teratogena risker (ett barn med Ebstein anomali). Högre andel för tidigt födda barn samt låg födelsevikt. ^{158 159} Inkonklusiva data angående säkerhet under graviditet. ^{140 155}	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. ^{148 156 157}
Ustekinumab*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. Humandata är begränsade men hittills inga signaler på teratogena risker. ^{1 67 133 140}	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. ^{140 148}
Sekukinumab*	Avsluta behandling vid konstaterad graviditet. Humandata är begränsade men hittills inga signaler på teratogena risker. ^{1 68 132 140}	Begränsade data. Sannolikt låg risk för påverkan på barnet. Om mycket stark medicinsk indikation kan amning övervägas, men först efter samråd med barnläkare. ^{140 148}
Sarilumab	Avsluta behandling 3 månader innan planerad graviditet. ⁶⁹ Djurstudier inte har påvisat några teratogena risker. Humandata begränsade.	Avstå från amning. ⁶⁹ Data saknas.
Ixekizumab	Avsluta behandling 10 veckor innan planerad graviditet. ⁷⁰ Djurstudier har inte påvisat några teratogena risker. Humandata begränsade.	Avstå från amning. ⁷⁰ Data saknas.
Guselkumab	Avsluta behandling 12 veckor innan planerad graviditet. Djurstudier har inte påvisat några teratogena risker. Humandata begränsade. ¹³⁴	Avstå från amning. Data saknas. ¹³⁴
Risankizumab	Avsluta behandling 21 veckor innan planerad graviditet. Djurstudier har inte påvisat några teratogena risker. Humandata begränsade. ¹⁶⁰	Avstå från amning. Data saknas. ¹⁶⁰

Anifrolumab	Avsluta behandling 16 veckor innan planerad graviditet. Data saknas. ¹⁶¹	Avstå från amning. Data saknas. ¹⁶¹
Kanakinumab	Avsluta behandling 12 veckor innan planerad graviditet. Mycket begränsade data. Inga rapporter om teratogena risker. ^{140 162}	Avstå från amning. Data saknas.

"Targeted " syntetiska läkemedel inklusive JAK-hämmare

Preparat	Rekommendationer vid graviditet	Rekommendationer vid amning
Apremilast	Avsluta behandling minst 4 veckor innan graviditet. ⁷¹ Humandata mycket begränsade.	Avstå från amning. ⁷¹ Apremilast har detekterats i mjölk hos ammande möss. Humandata saknas.
Baricitinib	Avsluta behandlingen minst 1 vecka innan graviditet. ⁷² Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Humandata mycket begränsade.	Avstå från amning. Data saknas. ⁷²
Tofacitinib	Avsluta behandling minst 4 veckor innan graviditet. ⁷³ Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Humandata saknas.	Avstå från amning. ⁷³ Data saknas.
Upadacitinib	Avsluta behandling minst 4 veckor innan graviditet. ⁷⁴ Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Humandata saknas.	Avstå från amning. ⁷⁴ Data saknas.
Filgotinib	Avsluta behandlingen minst 1 vecka innan graviditet. Djurstudier har påvisat risk för fosterskador. Humandata saknas. Kontraindicerat vid graviditet. ¹¹⁶	Avstå från amning. Data saknas. ¹¹⁶

MÄN

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. Detta gäller bland annat för samtliga bDMARD, förutom TNF-hämmare och rituximab, samt för targeted syntetiska DMARD fränsett JAK-hämmarna.

NSAID och kortikosteroider

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
NSAID	Kan påverka spermieantal och kvalitet. ^{75 76}	Ingen känd	Fortsatt behandling. Uppehåll vid infertilitet.
Kortikosteroider	Data saknas.	Ingen känd	Fortsatt behandling.

Konventionella syntetiska DMARD

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
Hydroxyklorokin /klorokinofosfat	Data mycket begränsad, men inga signaler på nedsatt fertilitet. ^{97 163}	Data mycket begränsad, men inga signaler på teratogena effekter ^{97 163}	Fortsatt behandling. Rekommendationen baseras på begränsad litteratur, men långvarig klinisk erfarenhet utan signal på negativa effekter, samt på internationell konsensus. ²
Leflunomid	Data saknas.	Djurstudier har visat risk för kongenitala missbildningar. ^{77 78} Sparsamt med humandata.	Utsättning rekommenderas inför konception p.g.a. teratogenicitet i djurstudier och otillräckliga humandata Wash-out förfarande bör övervägas. ^{78 79} Var god se FASS samt rekommendation hos kvinnor.
Mykofenolatmofetil	Data från transplantationslitteraturen har inte påvisat nedsatt fertilitet. ^{14 45 78}	Data från framför allt transplantationslitteraturen utan evidens för teratogena effekter. ^{14 78 80-83}	Fortsatt behandling ¹

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
Azathioprin	Inga belägg för nedsatt fertilitet. ^{14 45}	Inga data tydande på teratogena effekter. ^{71,76,80}	Fortsatt behandling.
Metotrexat	Enstaka studier har signalerat reversibel infertilitet. ^{1 45} Ingen evidens för irreversibel infertilitet. ^{80 83}	De kända teratogena effekterna hos kvinnor har givit upphov till tidigare kliniska rekommendation om av att avsluta behandling 3 månader innan konception. ⁹⁷	Fortsatt behandling, Allt mer evidens föreligger för att det inte finns någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter paternell exponering för metotrexat i reumatologiska doser. ^{80 86-88 163-165}
Kolkicin	Djurstudier med höga doser utan belägg för försämrad fertilitet. Heller ingen riskökning visad i de mindre humanstudier som har gjorts. ⁸⁹⁻⁹¹	Inga data tydande på teratogena effekter. ^{80 89 91}	Fortsatt behandling.
Sulfasalazin	Ger upphov till reversibel oligospermi. ^{2 36}	Inga data tydande på teratogena effekter. ⁸⁰	Fortsatt behandling. Avbryt vid eventuell infertilitet. 2-3 månaders uppehåll med sulfasalazin återställer spermiekvaliteten. ³³
Ciklosporin	Data från transplantationslitteraturen har inte påvisat någon nedsatt fertilitet. ¹⁴	Inga data tydande på teratogena effekter. ⁸⁰	Fortsatt behandling.
Cyklofosfamid	Gonadotoxiskt. Kan ge irreversibel sterilitet. ¹ Vid behandlingsstart överväg remiss till fertilitetsenhet för frysning av spermier.	Data saknas. Enstaka fallrapporter om kongenitala missbildningar hos barn till män behandlade med cyklofosfamid. I de enstaka större studier som gjorts finns inga säkra belägg för detta. ^{80 92}	Avsluta behandling 3 månader innan planerad konception.

Biologiska och targeted syntetiska läkemedel

Preparat	Fertilitet	Teratogenicitet	Klinisk rekommendation
<u>TNF-hämmare</u> Infliximab Etanercept Adalimumab Golimumab Certolizumabpegol	Ingen säker inverkan på spermatogenes har setts vad gäller infliximab, etanercept eller adalimumab. ^{80 93-97} Data saknas för certolizumabpegol och golimumab.	Sparsamt med data. I nuläget ingenting som tyder på teratogena effekter. ^{97 97}	Fortsatt behandling.
Rituximab	Data saknas	Data mycket begränsad. Inga signaler om teratogena effekter. ⁸⁰	Fortsatt behandling kan övervägas vid stark medicinsk indikation. ¹
JAK-hämmare	Djurstudier har påvisat påverkan på spermatogenes och manlig fertilitet. ¹¹⁶ Filgotinib: Data från två kliniska fas II-studier (n=240) för att utvärdera testikulär säkerhet hos män visade ingen skillnad avseende spermaparametrar och könshormoner mellan filgotinib och placebo-grupp. ¹³⁵	Djurstudier har signalerat teratogena effekter. ¹¹⁶ I de genomförda fas II studierna för filgotinib noterades ingen ökad förekomst av missbildningar hos män i filgotinibbehandlad vs icke behandlad grupp. ¹³⁵	Om mycket stark indikation för JAK-hämmare kan behandling med filgotinib övervägas. Avstå andra JAK hämmare pga avsaknad av evidens.

REFERENSER

1. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2020 doi: 10.1002/art.41191 [published Online First: 2020/02/25]
2. Black E, Khor KE, Kennedy D, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract* 2019;19(8):875-99. doi: 10.1111/papr.12814 [published Online First: 2019/06/27]
3. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, et al. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *The Journal of rheumatology* 2012;39(11):2163-9. doi: 10.3899/jrheum.120453 [published Online First: 2012/09/18]
4. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385-92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::Aid-tera5>3.0.Co;2-z [published Online First: 2000/11/25]
5. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197(6):585.e1-7; discussion 683-4, e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046 [published Online First: 2007/12/07]
6. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2014;100(6):499-506. doi: 10.1002/bdra.23248 [published Online First: 2014/04/30]
7. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *American journal of therapeutics* 2014;21(2):73-80. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182491e02 [published Online First: 2012/09/27]
8. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2004;18(1):93-101. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.007 [published Online First: 2004/03/12]
9. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2011;183(7):796-804. doi: 10.1503/cmaj.101063 [published Online First: 2011/04/13]
10. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, et al. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2017;43(3):489-502. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.013 [published Online First: 2017/07/18]
11. Xiao WL, Liu XY, Liu YS, et al. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2017;69:99-105. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.02.006 [published Online First: 2017/02/22]
12. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *The Journal of pediatrics* 1985;106(6):1008-11. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80259-6 [published Online First: 1985/06/01]
13. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1993;53(3):324-8. doi: 10.1038/clpt.1993.28 [published Online First: 1993/03/01]
14. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Pregnancy after transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)* 2008;22(4):223-40. doi: 10.1016/j.trre.2008.05.001 [published Online First: 2008/08/12]
15. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19(1):15-22. doi: 10.1002/ibd.22948 [published Online First: 2012/03/22]
16. Shim L, Eslick GD, Simring AA, et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *Journal of Crohn's & colitis* 2011;5(3):234-8. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.009 [published Online First: 2011/05/18]
17. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2007;79(10):696-701. doi: 10.1002/bdra.20399 [published Online First: 2007/09/12]
18. Teruel C, Lopez-San Roman A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *The American journal of gastroenterology* 2010;105(9):2003-8. doi: 10.1038/ajg.2010.138 [published Online First: 2010/08/12]
19. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014;146(1):76-84. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.061

[published Online First: 2013/10/16]

20. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, et al. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *The Annals of pharmacotherapy* 2006;40(12):2269-72. doi: 10.1345/aph.1H152 [published Online First: 2006/11/30]
21. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(10):1209-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x [published Online First: 2008/09/03]
22. <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
23. Gotestam 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
24. Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007;114(4):498-501. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01232.x [published Online First: 2007/01/31]
25. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, et al. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis care & research* 2010;62(2):143-8. doi: 10.1002/acr.20061 [published Online First: 2010/03/02]
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203(2):144.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.063 [published Online First: 2010/06/29]
27. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 1992;28(3-4):245-6. doi: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00805.x [published Online First: 1992/10/01]
28. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, et al. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193(4):1513-6. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.043 [published Online First: 2005/10/06]
29. Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. Behcet's disease and pregnancy. *Arthritis and rheumatism* 2013;65(9):2450-6. doi: 10.1002/art.38052
30. Nabil H, Zayed A, State O, et al. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2012;32(8):756-9. doi: 10.3109/014433615.2012.698667 [published Online First: 2012/10/19]
31. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, et al. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2018;57(2):382-87. doi: 10.1093/rheumatology/kex353 [published Online First: 2017/10/14]
32. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776-89. doi: 10.1542/peds.108.3.776 [published Online First: 2001/09/05]
33. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy* 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957
34. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine* 2000;343(22):1608-14. doi: 10.1056/nejm200011303432204 [published Online First: 2000/11/30]
35. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770 [published Online First: 2016/07/28]
36. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020 doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.007 [published Online First: 2020/09/23]
37. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2015;14(5):376-86. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.011
38. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71(15):1973-87. doi: 10.2165/11596240-000000000-00000 [published Online First: 2011/10/12]
39. Motta M, Tincani A, Faden D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2005;25(2):86-9. doi: 10.1038/sj.jp.7211208 [published Online First: 2004/10/22]
40. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current opinion in pharmacology*

2013;13(3):470-5. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.004

41. Biverkningsnytt; Fetal hemolytisk anemi vid sulfasalazinbehandling under graviditet. Information från Läkemedelsverket 1; 2004: 59-60.
42. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nature clinical practice Rheumatology* 2007;3(7):400-6. doi: 10.1038/ncprheum0532 [published Online First: 2007/06/30]
43. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16(5):881-95. doi: 10.1002/ibd.21154 [published Online First: 2009/11/04]
44. Saha S, Wald A. Safety and efficacy of immunomodulators and biologics during pregnancy and lactation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert opinion on drug safety* 2012;11(6):947-57. doi: 10.1517/14740338.2012.720970 [published Online First: 2012/09/08]
45. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;35(2):112-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.05.002
46. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75(12):2144-6. doi: 10.1097/01.Tp.0000066352.86763.D0 [published Online First: 2003/06/28]
47. Hebert MF, Zheng S, Hays K, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation* 2013;95(7):908-15. doi: 10.1097/TP.0b013e318278d367 [published Online First: 2013/01/01]
48. Gouraud A, Bernard N, Millaret A, et al. Follow-up of tacrolimus breastfed babies. *Transplantation* 2012;94(6):e38-40. doi: 10.1097/TP.0b013e3182654d36 [published Online First: 2012/09/22]
49. Bramham K, Chusney G, Lee J, et al. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):563-7. doi: 10.2215/CJN.06400612 [published Online First: 2013/01/26]
50. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46(4):695-8. doi: 10.1093/rheumatology/kel400 [published Online First: 2006/12/13]
51. Vinet E, Pineau C, Gordon C, et al. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism* 2009;61(5):587-92. doi: 10.1002/art.24462
52. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. 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. *The American journal of gastroenterology* 2011;106(2):214-23; quiz 24. doi: 10.1038/ajg.2010.464 [published Online First: 2010/12/16]
53. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017 doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
54. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016 doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002
55. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford, England)* 2016;55(9):1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404 [published Online First: 2016/01/12]
56. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *The Journal of rheumatology* 2015;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189
57. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47 Suppl 3:iii28-31. doi: 10.1093/rheumatology/ken168
58. 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(1):228-33. doi: 10.1038/ajg.2008.71 [published Online First: 2008/12/23]
59. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2018;5(3):e453. doi: 10.1212/nxi.0000000000000453 [published Online First: 2018/03/23]
60. Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015;45(3):351-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.016 [published Online First: 2015/07/27]
61. Produktresumé Tocilizumab Roche

62. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, et al. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert review of clinical pharmacology* 2018;11(10):987-98. doi: 10.1080/17512433.2018.1525293 [published Online First: 2018/09/20]
63. Chang Z, Spong CY, Jesus AA, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66(11):3227-32. doi: 10.1002/art.38811 [published Online First: 2014/09/17]
64. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clinical and experimental rheumatology* 2011;29(6):1021-3. [published Online First: 2011/12/14]
65. Venhoff N, Voll RE, Glaser C, et al. [IL-1-blockade with Anakinra during pregnancy : Retrospective analysis of efficacy and safety in female patients with familial Mediterranean fever]. *Z Rheumatol* 2018;77(2):127-34. doi: 10.1007/s00393-017-0354-9 [published Online First: 2017/07/29]
66. Produktresumé Belimumab GlaxoSmithKline.
67. Produktresumé Ustekinumab Janssen.
68. Produktresumé Sekukinumab Novartis.
69. Produktresumé Sarilumab Sanofi AB.
70. Produktresumé Ixekizumab Lilly.
71. Produktresumé Apremilast och personlig kommunikation Celgene 2017.
72. Produktresumé Baricitinib Lilly.
73. Produktresumé Tofacitinib Pfizer Innovations.
74. Produktresumé Upadacitinib.
75. Joyce CL, Nuzzo NA, Wilson L, Jr., et al. Evidence for a role of cyclooxygenase (prostaglandin synthetase) and prostaglandins in the sperm acrosome reaction and fertilization. *Journal of andrology* 1987;8(2):74-82. doi: 10.1002/j.1939-4640.1987.tb00953.x [published Online First: 1987/03/01]
76. Martini AC, Molina RI, Tissera AD, et al. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertility and sterility* 2003;80(1):221-2. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00550-8 [published Online First: 2003/07/10]
77. 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;63(2):106-12. doi: 10.1002/1096-9926(200102)63:2<106::Aid-tera1017>3.0.Co;2-r [published Online First: 2001/03/10]
78. De Santis M, Cesari E, Cavaliere A, et al. Paternal exposure and counselling: experience of a Teratology Information Service. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2008;26(1):42-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.06.003 [published Online First: 2008/07/05]
79. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, et al. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64(7):1096-7. doi: 10.1136/ard.2004.030254 [published Online First: 2005/06/17]
80. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019;48(5):911-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.011 [published Online First: 2018/09/18]
81. Midtvedt K, Bergan S, Reisaeter AV, et al. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation* 2017;101(7):e214-e17. doi: 10.1097/TP.0000000000001747 [published Online First: 2017/03/28]
82. Jones A, Clary MJ, McDermott E, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant* 2013;23(2):153-7. doi: 10.7182/pit2013636 [published Online First: 2013/06/21]
83. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;64:77-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.004 [published Online First: 2019/11/16]
84. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, et al. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *The Journal of rheumatology* 2011;38(4):628-32. doi: 10.3899/jrheum.100600 [published Online First: 2011/01/18]
85. 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. *Scandinavian journal of rheumatology* 2012;41(3):196-201. doi: 10.3109/03009742.2011.626442 [published Online First: 2012/03/10]
86. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014;53(4):757-63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390 [published Online First: 2013/12/27]

87. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcome After Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2017;129(4):707-14. doi: 10.1097/AOG.0000000000001936 [published Online First: 2017/03/10]
88. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, et al. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2017;74:219-23. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.10.004 [published Online First: 2017/10/31]
89. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, et al. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2004;34(2):549-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.004 [published Online First: 2004/10/27]
90. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Human reproduction (Oxford, England)* 1998;13(2):360-2. doi: 10.1093/humrep/13.2.360 [published Online First: 1998/04/29]
91. Both T, van Laar JA, Bonte-Mineur F, et al. [Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2012;156(12):A4196. [published Online First: 2012/03/23]
92. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(4):716-21. doi: 10.1200/jco.2003.04.085 [published Online First: 2003/02/15]
93. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, et al. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26(4):513-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03397.x [published Online First: 2007/07/31]
94. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2005;11(4):395-9. doi: 10.1097/01.mib.0000164023.10848.c4 [published Online First: 2005/04/02]
95. Puchner R, Danninger K, Puchner A, et al. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;30(5):765-7. [published Online First: 2012/09/01]
96. Micu MC, Micu R, Surd S, et al. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014;53(7):1250-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu007 [published Online First: 2014/03/07]
97. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, et al. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69(10):1842-4. doi: 10.1136/ard.2009.127423 [published Online First: 2010/07/09]
115. www.fass.se
116. Produktresumé Filgotinib
117. Marhofer D, Jaksch W, Aigmüller T, Jochberger S, Urlsberger B, Pils K, Maier B, Likar R, Kayer B, Wallner R, Fink P, Grögl G. Schmerztherapie in der Schwangerschaft : Eine expertInnenbasierte interdisziplinäre Konsensus-Empfehlung [Pain management during pregnancy : An expert-based interdisciplinary consensus recommendation]. *Schmerz*. 2021 Dec;35(6):382-390. German. doi: 10.1007/s00482-021-00571-4. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34324048; PMCID: PMC8613155.
118. Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev* 2016; 15(10):995-63. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.014>
119. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7):2085-94. <https://doi.org/10.1002/art.34419>
120. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019; 86(3):301-7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
121. Grosen A, Kelsen J, Hvas CL, Bellaguarda E, Hanauer SB. The influence of methotrexate treatment on male fertility and pregnancy outcome after paternal exposure. *Inflam Bowel Dis* 2017; 23(4):561-9. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001064>
122. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Quach C, Bernatsky S. Chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes using realworld evidence. *Front Pharmacol* 2021; 12:722511. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722511>

123. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(5):2317-26. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa592>
124. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:292-302.
125. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:476-85.
126. Smith J.B., Hellwig K., Fink K., et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2020 7:4. doi: 10.1212/NXI.0000000000000734 [published Online First: 2020/07/01]
127. Juliao P., Wurst K., Pimenta JM., et al. Belimumab use during pregnancy: interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth defects Res.* 2022 sept 30. doi: 10.1002/Bdr2.2091
128. The Role of TNF-a and Anti-TNF-a Agents during Preconception, Pregnancy and Breastfeeding *Int J Mol Sci* 2021 Mar 13;22(6):2922
129. Mirdamadi,K.;Salinas,T.;Vali,R.;Papadimitropoulos,M.;Piquette-Miller,M.Meta-AnalysisofPregnancyOutcomesafter Exposure to TNF- α Inhibitors during Pregnancy for the Treatment of Arthritic Diseases. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* **2018**, 25, e53–e56.
130. Bröms,G.;Kieler,H.;Ekbom,A.;Gissler,M.;Hellgren,K.;Lahesmaa-Korpinen,A.M.;Pedersen,L.;Schmitt-Egenolf,M.;Sørensen, H.T.; Granath, F. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, 29, 316–327.
131. Egeberg, A; Feldman, SR, et al. Pregnancy outcomes in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis receiving ixekizumab. *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2503-2509. doi: 10.1080/09546634.2021.1976375. Epub 2021 Sep 21
132. Ghalandari, N; Crijns, HJMJ; Bergman, J et al. Reported congenital malformations after exposure to non-tumor necrosis factor inhibitor biologics: A retrospective comparative study in EudraVigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Dec;88(12):5378-5388. doi: 10.1111/bcp.15471. Epub 2022 Aug 5
133. Mitrova, K; Pipek, B et al. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy – pregnancy, neonatal and infant outcome: a prospective multicenter study. *J Crohns Colitis.* 2022 Jun 16;jjac086. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac086.
134. Produktresumé Guselkumab
135. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain R, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2023;82(8):1049-58. doi: 10.1136/ard-2023-224017 [published Online First: 2023/05/04]
136. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* 2013 May;116(5):1063-1075. doi: 10.1213/ANE.0b013e31828a4b54. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558845.136
137. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, Chambers CD. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jun 1;59(6):1262-1271. doi: 10.1093/rheumatology/kez405. PMID: 31566229; PMCID: PMC7244781.
138. Shimada et al, low-dose glucocorticoids could affect adverse pregnancy outcomes, especially in preterm birth, light-for-date newborns, preterm premature rupture of membrane in connective tissue disease patients. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (Suppl2):783-4
139. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen KÅ, Palm Ø, Svean Koksvik HS, Jakobsen B, Wallenius M. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):264-269. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211641. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29092851.
140. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, Frishman M, Gayed M, Hodson K, Khamashta M, Moore L, Panchal S, Piper M, Reid C, Saxby K, Schreiber K, Senvar N, Tosounidou S, van de Venne M, Warburton L, Williams D, Yee CS, Gordon C, Giles I; BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Apr 3;62(4):e48-e88. doi: 10.1093/rheumatology/keac551. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 13;: PMID: 36318966; PMCID: PMC10070073.

141. Gayed M, Khamashta M, Culliford D et al. O58. Longterm outcomes of children born to mothers with SLE exposed to hydroxychloroquine in pregnancy. *Rheumatology* **2014**;53:i55–i.
142. Peng W, Liu R, Zhang L et al. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol* **2019**;75:1547–53. 70.
143. Liu R, Zhang L, Mei D, Du X. Excretion of hydroxychloroquine in milk of lactating patients. *Pharmacotherapy* **2016**;36: e261.
144. Chambers CD, Johnson DL, Xu R et al. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine in pregnancy: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* **2022**;74:711–24.
145. 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.
146. Chandra A, Midtvedt K, Åsberg A, Eide IA. Immunosuppression and Reproductive Health After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2019;103:e325–33
147. Produktresumé Voklosporin
148. [Drugs and Lactation Database \(LactMed®\) - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)
149. [Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Dec;45\(3\):351-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.016. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26210783.](#)
150. [Krysko KM, LaHue SC, Anderson A, Rutatangwa A, Rowles W, Schubert RD, Marcus J, Riley CS, Bevan C, Hale TW, Bove R. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Nov 12;7\(1\):e637. doi: 10.1212/NXI.0000000000000637. PMID: 31719115; PMCID: PMC6857908.](#)
151. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after tocilizumab therapy in early pregnancy—a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Center. *Reprod Toxicol.* 2016 Apr;60:29-32. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.01.002. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26806369.
152. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, Østensen M. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct;46(2):238-245. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004. Epub 2016 May 25. PMID: 27346577.
153. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, Ozdogan H, Ugurlu S, Ryan J, Harty L, Riminton S, Headley AP, Roesler J, Blank N, Kuemmerle-Deschner JB, Simon A, Woolf AS, Hawkins PN, Lachmann HJ. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Dec 1;56(12):2102-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kex305. PMID: 28968868; PMCID: PMC6251516.
154. Smith CJF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1271-1275. doi: 10.1093/rheumatology/key093. PMID: 29660063; PMCID: PMC7191889.
155. Powell et al, pregnancy outcomes for SLE subjects with conception during belimumab intravenous and subcutaneous placebo-controlled clinical trials and lon term Extension trials. *Annals of the rheumatic Diseases* 2014.
156. Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus: a case report. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):195-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.006. Epub 2014 Jun 6. PMID: 25005336.
157. Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A. Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study. *Breastfeed Med.* 2020 Jul;15(7):475-477. doi: 10.1089/bfm.2020.0068. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32326740; PMCID: PMC7374635.
158. Crisafulli et al, Pregnancy in SLE patients treated with belimumab: experience from 3 italian centers. *Ann Rheum Dis* 2021
159. Kao JH, Lan TY, Lu CH, Cheng CF, Huang YM, Shen CY, Hsieh SC. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: Report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Oct;51(5):963-968. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.005. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34403811.
160. Produktresumé Risankizumab
161. Produktresumé Anifrolumab
162. Produktresumé Kanakinumab
163. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Te Winkel B. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones,

- fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020 Nov 1;26(6):961-1001. doi: 10.1093/humupd/dmaa022. PMID: 32743663; PMCID: PMC7600290.
164. Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, Griffioen PH, Peeters K, Lin M, Struys EA, Jansen G, van Doorn MB, de Jonge R, Dohle GR, Dolhain RJ. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1068-1075. doi: 10.1136/ard-2023-224032. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37263756; PMCID: PMC10359513.
165. Zarán P, Turesson C, Giwercman A. Methotrexate use among men-association with fertility and the perinatal health of their children: a Swedish nationwide register study. *Fertil Steril*. 2023 Sep;120(3 Pt 2):661-669. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.05.005. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37395690.