



## Riktlinjer för läkemedelsbehandling i samband med graviditet och amning hos patienter med reumatisk sjukdom.

**Svensk Reumatologisk Förening 20110414**

**Arbetsgrupp:** Elisabeth Nordborg, Tomas Zweig, Karin Hellgren

### 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.

Riktlinjer är framtagna av en arbetsgrupp utsedd av Svensk Reumatologisk förening (SRF) och uppdatering av dokumentet kommer att göras årligen.

### 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 för fortsatt behandling föreligger. Lägsta möjliga dos av samtliga preparat skall alltid eftersträvas.

## NSAID och kortison

Preparat/ FASS gruppering	Rekommendation vid graviditet	Rekommendation vid amning
<p>NSAID</p> <p>Graviditet: C Amning: II-IVa</p>	<p>Välj preparat med kort halveringstid. Kontinuerlig behandling under sista trimestern (från vecka 28) bör undvikas bl a p.g.a. risk för tidig slutning av ductus arteriosus.<sup>27</sup> Behandlingen avslutas helt från vecka 32.</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 barn. Avstå vid prematuritet och gulsot.<sup>21,23</sup> Små kvantiteter utsöndras i bröstmjolk.</p> <p>Välj preparat med kort halveringstid.</p> <p>Data för selektiva Cox-2 hämmare är otillräckliga. Avstå från amning.</p>
<p>Kortison</p> <p>Graviditet: C Amning: II-III</p>	<p>Upp till 15 mg prednisolon/dygn bedöms riskfritt. Högre doser kan och skall övervägas om det medicinska tillståndet så kräver.<sup>2</sup></p> <p>Vid exponering för höga doser under 1: a trimestern kan en liten riskökning för läppgomsplatt föreligga.<sup>28</sup></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).<sup>21</sup></p> <p>Vid prednisolondoser &gt;40 mg/dygn överväg ett tidsintervall på 4 timmar mellan tablettintag och amning.</p> <p>Data för dexametason och betametason saknas.</p> <p>Inga hinder för att ge lokala steroidinjektioner under amningsperioden.</p>

## DMARD

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. <sup>29,30</sup> 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/ Mycofenolatmofetil  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. <sup>20, 33</sup>	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. <sup>20</sup> Benmärgshämning hos fostret har beskrivits vid doser över 2 mg/kg/dygn. <sup>2</sup>	Motsägelsefulla data. Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data saknas. <sup>2, 3</sup>  Passerar över i bröstmjölk i små mängder. <sup>24,25</sup>  Generell rekommendationen är att avstå från amning men amning kan övervägas vid stark önskan hos modern och efter information om att påverkan på barnet inte helt kan uteslutas.
Kolkicin  FASS gruppering saknas	Behandling kan fortsätta. Indikation för rutinmässigt fostervattenprov föreligger inte. <sup>36</sup>	Inga hinder för amning. Små mängder passerar över till barnet men risker för barnet osannolikt vid terapeutiska doser. <sup>21</sup>
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. <sup>2,40</sup>	Kontraindicerat.

<b>Preparat/ FASS gruppering</b>	<b>Rekommendationer vid graviditet</b>	<b>Rekommendationer vid amning</b>
Myocrisin Natriumaurotiomalat  Graviditet: B2 Amning: III	Avsluta behandling vid påvisad graviditet. Humandata är sparsamma. <sup>12,55</sup> Djurstudier har visat på kongenitala missbildningar. <sup>16</sup>	Avstå från amning. Passerar över bröstmjölks till den grad att påverkan på barnet inte kan uteslutas. <sup>16</sup>
Plaquenil/ Klorokinofosfat  Graviditet: B3 Amning: II	Behandling kan fortsätta. Plaquenil är att föredra p.g.a. bättre säkerhetsdata samt mindre vävnadsdistribution. <sup>2,39</sup>	Inga hinder för amning. <sup>2</sup>
Salazopyrin EN/ Sulfasalazine  Graviditet: A Amning: II	Behandling kan fortsätta. Säkerhetsdata från en stor mängd graviditeter finns. <sup>2</sup> För att minimera risken för blodbildspåverkan hos fostret bör dosen inte överskrida 2 gram/dygn. <sup>46</sup>  Ge folsyra 2.5 mg/dag under hela graviditeten. <sup>2,40</sup>	Inga hinder för amning hos fullgånget barn. Avstå vid prematuritet, gulsot samt vid Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. <sup>2,22</sup>
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. <sup>2,20</sup>  Kontroll av blodtryck och njurfunktion hos moder enligt gängse rutiner.	Motsägelsefulla data. Studier hittills har inte påvisat skadliga effekter. Långsiktiga data saknas. <sup>2,3</sup> Passerar över i bröstmjölks i små mängder men hos enstaka barn har högre koncentrationer uppmätts. <sup>26</sup>  Generell rekommendationen är att avstå från amning men amning kan övervägas vid stark önskan hos modern och efter information om att påverkan på barnet inte helt kan uteslutas.
Sendoxan/ Cyklofosamid  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
Enbrel B2/IVa Humira C/ IVa Remicade C/IVa	Avsluta behandlingen vid påvisad graviditet. 9,10,11,15,48,59  Djurstudier och klinisk erfarenhet har hittills inte kunna belägga några teratogena risker men data är fortfarande otillräckliga för att TNF blockad under graviditet skall kunna rekommenderas. Observera att aktiv transport av antikroppar (IgG1) över placenta äger rum under hela graviditeten men framför allt under 3: e trimestern. <sup>56</sup> Om exponering med TNF blockad har skett i sen graviditet bör levande vaccin till barnet undvikas de första 7 levnadsmånaderna. <sup>57</sup>	Data otillräckliga. Avstå från amning. <sup>48</sup>
Kineret/Anakinra  Graviditet: B1 Amning: IVa	Avsluta behandlingen en vecka innan planerad graviditet. <sup>10,59</sup> Djurstudier och enstaka fallrapporter har inte påvisat några teratogena risker. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning.
Mabthera/Rituximab  Graviditet: B2 Amning: IVa	Avsluta behandling 12 månader innan planerad graviditet. <sup>10,11,59</sup> Humandata mycket begränsad.	Data saknas. Avstå från amning.
Orencia/Abatacept  Graviditet: B3 Amning: IVa	Avsluta behandling 14 veckor innan planerad graviditet. <sup>10,11,59</sup> 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. <sup>58,59</sup> En djurstudie har visat ökad frekvens av spontanabort och fosterdöd vid mycket höga doser. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning.
Cimzia/Certolizumabpegol  Graviditet: C Amning: IVa	<i>Rekommendationen baseras på FASS-texten i avsaknad av annan dokumenterad erfarenhet.</i> Avsluta behandlingen 5 månader innan planerad graviditet. Djurstudier har inte påvisat några fosterskador eller någon försämrad fertilitet. Humandata saknas.	Data saknas. Avstå från amning. <sup>48</sup>
Simponi/Golimumab  Graviditet: C Amning: IVa	<i>Rekommendationen baseras på FASS-texten i avsaknad av annan dokumenterad erfarenhet.</i> Avsluta behandlingen 6 månader innan planerad graviditet. Djurstudier har inte påvisat några fosterskador eller någon försämrad fertilitet. Humandata saknas helt.	Data saknas. Avstå från amning. <sup>48</sup>

## 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. <sup>18,19</sup>	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. <sup>29,30</sup> Sparsamt med humandata.	P g a teratogenicitet i djurstudier och otillräckliga humandata rekommenderas utsättning inför konception. Wash-out förfarande bör övervägas. <sup>30,42</sup>  Var god se rekommendation hos kvinnor.
Cellcept/ Mycofenolatmofetil	Data från transplantationslitteraturen har inte påvisat nedsatt fertilitet. <sup>3,20,42</sup>	Inga data tydande på teratogena effekter. <sup>20,42,44</sup>	Fortsatt behandling.
Imurel/ Azatioprin	Inga belägg för nedsatt fertilitet. <sup>3,20</sup>	Inga data tydande på teratogena effekter.	Fortsatt behandling.
Kolkicin	Djurstudier med höga doser utan belägg för försämrad fertilitet. Heller ingen riskökning visad i de mindre humanstudier som gjorts. <sup>37,38</sup>	Inga data tydande på teratogena effekter. <sup>37</sup>  Indikation för rutinmässigt fostervattenprov föreligger inte.	Fortsatt behandling.

<b>Preparat</b>	<b>Fertilitet</b>	<b>Teratogenicitet</b>	<b>Klinisk rekommendation</b>
Methotrexate Emthexat Methoject	Inkonklusiva data, Studier tyder på reversibel infertilitet. <sup>3</sup>	Data saknas. Den kända embryotoxiciteten hos kvinnor ger upphov till den kliniska rekommendationen.	Behandlingen avslutas 3 månader innan planerad konception.
Salazopyrin EN/ Sulfasalazine	Ger upphov till reversibel oligo- spermi hos 1-10 % av patienterna. <sup>3</sup>	Inga data tydande på teratogena effekter. <sup>45</sup>	Behandlingen kan ges. Avbrytes vid eventuell infertilitet. 2-3 månaders uppehåll med sulfasalazine återställer spermiekvaliteten. <sup>2</sup>
Sandimmun/ Ciklosporin	Data från transplantations- litteraturen har inte påvisat någon nedsatt fertilitet. <sup>3,20</sup>	Inga data tydande på teratogena effekter.	Fortsatt behandling.
Sendoxan/ Cyklofosamid	Gonadotoxiskt. Kan ge irreversibel sterilitet. <sup>3</sup>	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. <sup>47</sup>	Undvikes. Avsluta behandling 3 månader innan planerad konception.
TNF- blockare  Enbrel Humira Remicade	Data saknas. Enstaka studier har påvisat minskad spermierörlighet i anslutning till Remicade- infusion. <sup>31,41</sup>	Data saknas. I nuläget ingenting som tyder på teratogena effekter. <sup>49</sup>	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, Euler-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](http://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.
21. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001 Sep; 108(3):776-789.

22. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jul; 3(7):400-406.
23. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs*. 2000 May-Jun; 2(3):223-238.
24. 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.
25. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec; 40(12):2269-2272.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Cimaz R, Merigalli 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.
33. Roche Laboratories. Mycophenolate mofetil package insert. Nutly, NJ: Roche Laboratories 2007.
34. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. Golding A, Hague UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and Reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007 May; 33:319-343.
44. Personlig kommunikation; Ulf Bergman KAROLIC 2010.
45. Personligt meddelande Pfizer 2010.
46. Biverkningsnytt; Fetal hemolytisk anemi vid sulfasalazinbehandling under graviditet. *Information från Läkeemedelsverket* 1; 2004: 59-60.
47. 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
48. 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
49. 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
50. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
51. Drugline/ klinisk farmakologi/LIC
52. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
53. *Rheumatology*, 4<sup>th</sup> Edition: Hochberg, copyright 2008 Mosby, An Imprint of Elsevier.
54. *Kelleys Textbook of Rheumatology*, 8<sup>th</sup> Edition: Firestein.
55. Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A. Gold Therapy in Women planning Pregnancy: Outcome in One Center. *The Journal of Rheumatology* 2007;34:1827-1831
56. 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
57. 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
58. Produktresumé Tocilizumab Roche 2011
59. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]

## Appendix

### 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.