

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200479

# Biologiske antireumatika til gravide og ammende kvinder eller mandlige partnere

Karin Povlsen<sup>1</sup>, Kenneth Skov<sup>1</sup>, Lone Storgaard<sup>2</sup> & Stig Ejdrup Andersen<sup>1</sup>

1) Klinisk Farmakologisk Enhed, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V06200479

### HOVEDBUDSKABER

- Det er vigtigt, at gravide med reumatologiske sygdomme er velbehandlet under graviditet.
- Blandt biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) er der flest erfaringer med tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmerne, som ikke synes at øge komplikationsrisikoen væsentligt.
- Trods lav evidens anses bDMARDs for kompatible til mænd, der ønsker at blive fædre.

Biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) anvendes til behandling af bl.a. aktiv reumatoid arthritis (RA), hvor der har været utilstrækkelig effekt af konventionelle lægemidler eller uacceptable bivirkninger. bDMARDs er derivater af immunglobulin (Ig) og hæmmer eller blokerer celler eller signalstoffer i den inflammatoriske kaskade. Etanercept adskiller sig ved at være en dimer-tumornekrosefaktor (TNF)-receptor, som er koblet til Fc-delen af IgG1.

RA rammer også patienter i den fertile alder, og kvinder med RA har lavere fertilitet end kvinder uden RA. Høj sygdomsaktivitet, specielt i tredje trimester, er associeret med risiko for præterm fødsel samt intrauterin væksthæmning (IUGR) [1] og deraf følgende øget morbiditet hos barnet.

I denne artikel gennemgås mulige præ-, peri- og postnatale risici ved behandling af mødre og vordende fædre med bDMARDs. Artiklen er tænkt som en støtte til kolleger, som rådgiver patienter med f.eks. RA ved påtænkt eller indtrådt graviditet.

Vi gennemgår konklusionerne fra originalartikler, review, faglige standardværker og officielle anbefalinger på området. Dansk Reumatologisk Selskab (DRS)'s nationale behandlingsvejledning på området indgår også [2].

### BIOLOGISKE DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS TIL GRAVIDE KVINDER

Generelle risici ved medikamentel behandling af gravide er spontan abort, misdannelser, dødfødsel, IUGR, obstetriske komplikationer samt påvirkning af barnets postnatale udvikling.

Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen, at gravide kvinder tager så lidt medicin som muligt, især i første trimester, hvor misdannelsesrisikoen er størst [3]. Det bør imidlertid også tilstræbes, at gravide med RA er velbehandlede og i en stabil sygdomsfasen.

Evidensniveauet for sikkerheden af bDMARDs varierer betydeligt imellem præparaterne og er for fleres vedkommende for lavt til, at der kan angives et meningsfyldt risikoestimat.

bDMARDs kan spores hos intrauterint eksponerede børn, som derfor ikke bør vaccineres med levende vacciner i måneder post partum [4]. I vaccinationsprogrammet gives den første levende vaccine i omkring 15-månedersalderen (MFR), men vaccinen imod rotavirus, som anvendes til småbørn (6-32 uger), er levende, svækket vaccine, som ikke bør gives til bDMARD-eksponerede børn.

Tabel 1 viser publicerede anbefalinger for brugen af bDMARDs til gravide og afslører en udtalt diskrepans. I Tabel 2 er der beskrevet de kriterier, som er grundlaget for anbefalingerne. Produktresuméerne (PR) er de mest restriktive med anbefaling af sikker antikonception under behandlingen og i op til et halvt år efter dens afslutning.

TABEL 1 Anbefalinger på promedcin.dk samt i produktresumé og udvalgt fagliteratur af brugen af biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs til gravide.

Lægemiddel	Promedcin.dk [8]	EULAR [7]	Produktresumé [4]	Janusinfo.se [9]	Drugs in pregnancy and lactation [6]	National behandlingsvejledning [2]	Medicinrådets anbefalinger [5]
Adalimumab	Kan om nødvendigt anvendes	Kan anvendes til uge 20 hvis nødvendigt under hele graviditeten	Der anbefales sikker antikonception under behandlingen og i ≥ 5 mdr. efter sidste behandling	Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet men anvendelse bør ske med mådehold, klasse 2	Kompatibelt med graviditet	Kan anvendes	TNF-α kan anvendes indtil graviditeten konstateres Ved moderat-høj sygdomsaktivitet og manglende på andre behandlingsmuligheder kan man anvende TNF-α-hæmmere til uge 20 Ved svær sygdomsaktivitet eller truet organ kan TNF-α-hæmmere overvejes anvendt i hele graviditeten
Certolizumab pegol	Må kun anvendes under visse forudsætninger, idet der mangler data Stoffet synes kun i ringe grad at placere placenta Der er data for ca. 500 1. trimester-eksponerede uden tegn på øget risiko for medfødte misdannelser, dette tillader dog ikke at udelukke en mindre, øget risiko	Kan anvendes under hele graviditeten	Der bør overvejes sikker antikonception under behandling og 5 mdr. efter sidste behandling	Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet men anvendelse bør ske med mådehold, klasse 2	Der er utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Kan anvendes med forbehold	
Golimumab	Bør ikke anvendes Der er ikke humane data som tillader et meningsfyldt risikostimat	Begrænset erfaring Overvej anden behandling under graviditeten	Der skal anvendes sikker prævention under behandling og i ≥ 6 mdr. efter sidste behandling	Der er kun begrænset erfaring med anvendelse under graviditet og anvendelsen bør ske med stort mådehold, klasse 2	Der er ingen humane data Data fra dyr antyder lav risiko	Bør ikke anvendes	
Infliximab	Kan om nødvendigt anvendes	Kan anvendes til uge 20 og hvis nødvendigt under hele graviditeten	Bør kun anvendes på tvungende indikation under graviditet Sikker antikonception bør overvejes under behandling og i ≥ 6 mdr. efter den sidste behandling	Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet men anvendelse bør ske med mådehold, klasse 2	Humane data antyder at risikoen er lav	Kan anvendes	
Etanercept	Kan om nødvendigt anvendes	Kan anvendes til uge 30-32 og hvis nødvendigt under hele graviditeten	Bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt Der bør overvejes sikker kontraception i op til 3 uger efter sidste behandling	Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet men anvendelse bør ske med mådehold, klasse 2	Humane data antyder at risikoen er lav	Kan anvendes med forbehold	
Anakira	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Kan anvendes i mangel på andre muligheder	Der er utilstrækkelige data Lægemidlet bør undgås under graviditet og hos fertile kvinder der ikke anvender kontraception	Der er ringe erfaring med anvendelse under graviditet og anvendelsen bør ske med stort mådehold, klasse 2	Der er ingen humane data Data fra dyr antyder lav risiko	Bør ikke anvendes	Der foreligger utilstrækkelig dokumentation for biologisk behandling med bDMARDs af andre typer end TNF-α-hæmmere Patienter med graviditetsbæmske bør skifte til et andet lægemiddel før konceptionen
Tocilizumab	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Der mangler data og behandling bør undgås	Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og i ≥ 3 mdr. efter behandlingen er slut	Erfaring under graviditet mangler og anvendelsen bør ske med stort mådehold, klasse 2	Der er utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Bør ikke anvendes	
Secukinumab	Må ikke anvendes Der er ingen data men pga. virkningsmekanismen frarådes anvendelse	-	Der mangler data Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen og i ≥ 20 uger efter behandlingen	-	Der er ingen humane data Data fra dyr antyder lav risiko	Bør ikke anvendes	
Abatacept	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Der mangler data og behandling bør undgås	Der er få data Effektiv kontraception skal anvendes under behandlingen og i op til 14 uger efter sidste dosis	Erfaring mangler i høj grad Anvendelse under graviditet bør ske med stort mådehold, klasse 2	Der er utilstrækkelige humane data Data fra dyr antyder lav risiko	Bør ikke anvendes	
Rituximab	Må kun anvendes under visse forudsætninger Der er ingen antineoplastiske lægemidler hvor der er kvantitative eller kvalitative humane data som tillader et meningsfyldt risikostimat	I enkeltstående tilfælde kan det bruges i den tidlige graviditet Ved senere brug skal man være opmærksom på at barnet kan få bl.a. cytopeni	Der mangler erfaring og behandling under graviditet bør undgås Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 12 mdr. efter	Bør undgås under graviditet idet fostrets immunsystem kan påvirkes Risikoen for fosterskader er sandsynligvis lille men fostrets immunsystem kan påvirkes i 3. trimester, cytopeni, klasse 2	Humane data antyder, at risikoen er lav	Bør ikke anvendes	

bDMARDs = biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs; EULAR = European League Against Rheumatism; TNF = tumornekrosefaktor.

TABEL 2 Kriterier, der er grundlag for vurderingen om brug af et lægemiddel i graviditeten og under amning.

	Promedcin.dk [8]	EULAR [7]	Produktresumé [4]	Janusinfo.se [9]	Drugs in pregnancy and lactation [6]	National behandlingsvejledning [2]	Medicinrådets anbefalinger [5]	
Graviditet	Kan om nødvendigt anvendes Der er kohortedata for < 700 1. trimester-eksponerede gravide uden tegn på overhyppighed af fosterskadevning Må kun anvendes under visse forudsætninger Lægemidlets indikationsområde medfører at man på trods af manglende evidens for sikkerhed eller endog evidens for fosterskadevning vil vælge at behandle, eller der trykkes sig forbehold til anbefalinger. Læka. kort behandlingstid, lav dosis eller anvendelse tæt på forventet fødsel Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data Der er kohortedata for < 700 1. trimester-eksponerede gravide uden tegn på overhyppighed af fosterskadevning Må ikke anvendes Lægemidlets egenskaber giver grund til særlig bekymring for uønsket fosterskadevning	Der er anvendt forskellige evidenskategorier: Kategori 1-evidens Der er evidens fra metaanalyser af randomiserede kliniske studier: 1a, eller fra ≥ 1 randomiseret studie: 1b Kategori 2-evidens Der er evidens fra ≥ 1 kontrolleret studie uden randomisering: 2a, eller fra ≥ 1 kvantitative studier: 2b, eller man har ekstrapolerede rekommendationer fra kategori 1- eller kategori 2-studier Kategori 3-evidens Der er evidens fra deskriptive studier eller ekstrapolerede rekommendationer fra kategori 1- eller kategori 2-evidens Kategori 4-evidens Der er evidens fra f.eks. eksperimentelle rapporter eller tilfælde rapporter fra respektive autoriteter eller ekstrapolerede data fra kategori 2-3 Infliximab, adalimumab, etanercept: 2b Der er data fra hhv. 1.161, 525, 332 gravider Der er data fra 362 gravider Det er en blanding af case-kontrol-studier og case-serier Golimumab, rituximab, anakira, abatacept og tocilizumab: 4 Der er data fra hhv. 50, 156, 40, 152 og 218 gravider Det er en blanding af case-serier og registerdata	Produktresuméet er baseret på den viden der er om et givet lægemiddel på markedetingsstadiet men markedsføringsbehovet er forpligtet til at opdatere ved ny viden Man skal være opmærksom på at markedsføringsbehovets interesse i et det er nødvendigt under graviditet/amning kan være meget lille pga. medikalege hensyn	Der er ingen forskellige kilder, bl.a. det svenske ledningsregulering, Brijge et al m.v. Der udføres en væglet bedømmelse for hver substans For de nyere substanser sker vurderingen først og fremmest på baggrund af lægemidlets farmakologiske og farmakokinetiske egenskaber samt dyrestudier Klassificering 1 Lægemidlet kan anvendes under graviditet uden øget risiko for barnet Klassificering 2 Erfaringerne med brug af lægemidlet under graviditet er begrænsede eller i enkelte tilfælde er det vist at være teratogent eller har andre skadelige virkninger på fostret Klassificering 3 Lægemidlet kan eller mistænkes for at kunne give betydelige skader på barnet	Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet men anvendelse bør ske med mådehold, klasse 2	Kompatibelt med graviditet Humane data fra gravider, enten for lægemidlet selv eller lægemidlet i samme klasse, viser at risikoen for fostret er lav eller ikke eksisterende Der er utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt Karakteren af lægemidlet antyder at der ikke er nogen signifikant risiko for barnet Andre lægemidler i samme klasse eller lignende mekanismer er kompatible Humane data antyder lav risiko Der er ingen eller få data om graviditet men karakteren af lægemidlet antyder at der ikke er risiko, f.eks. er andre lægemidler i samme klasse eller med samme virkningsmekanisme kompatible Der er utilstrækkelige humane data men data fra dyr antyder at der er lav risiko Der er få eller ingen humane data på gravide men der er ikke set misdannelser hos dyr Der er ingen humane data, data fra dyr antyder lav risiko Der er ikke vist toksicitet i dyrestudier	Kan anvendes > 1.000 eksponerede børn uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser Kan anvendes med forbehold 300-1.000 børn eksponerede uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser Der er < 300 eksponerede kvindelige børn uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser	Anbefalingerne er med udgangspunkt i den eksisterende litteratur, herunder EULAR Den systematiske tilgængelighed af TNF-α-hæmmere efter oral administration er lav Det er endvidere kun dokumenteret for koncentration i ammemælk
Amning	Kan om nødvendigt anvendes Lægemidlets egenskaber giver ikke grund til særlig bekymring for neonatal påvirkning og den systemiske absorption er minimal Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data Der er ikke utilstrækkelige data til at estimere RVD eller 5% < RVD < 10% uden at der foreligger data der tyder på fravær af neonatal påvirkning Må ikke anvendes Lægemidlets egenskaber giver grund til særlig bekymring for neonatal påvirkning	Der er få studier om emnet og evidensniveauet er for alle lægemidler kategori 4-evidens Men for anbefalingerne er der også set på RVD og lægemidlets molekylærstruktur	Se under graviditet	Klassifikationen er baseret på utilstrækkelige litteraturrapporter i håndbogen inden for emnet Dokumentationen inddeles i kategorier hvor mindste studier om transport af lægemidlet og studier om plasmakoncentration og effekt på ammede børn har højest prioritet Klassificering 1 Forenlig med amning Klassificering 2 Med forbehold/overvågning Klassificering 3 Amning frarådes	Kompatibelt Lægemidlet overføres ikke i klinisk mængde i virkninger hos barnet Ingen eller utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt Hvis der eksisterer data antyder det at der ikke er signifikant risiko for barnet Der er ingen humane data, potentielt toksisk Enken er der ingen humane data eller de er utilstrækkelige Lægemidlets karakteristisk antyder, at der kan være en signifikant risiko for barnet Amning frarådes	Kan anvendes Det antages at RVD < 5% ikke medfører nogen reel risiko for det ammede barn For store komplekse molekyler antages generelt at systemisk absorption hos det ammede barn ikke har klinisk relevans Rapporterede virkninger hos det ammede barn tages med i vurderingen	Anbefalingerne er med udgangspunkt i den eksisterende litteratur, herunder EULAR Den systematiske tilgængelighed af TNF-α-hæmmere efter oral administration er lav Det er endvidere kun dokumenteret for koncentration i ammemælk	

EULAR = European League Against Rheumatism; RVD = relativt vægjusteret dosis; TNF = tumornekrosefaktor. a) Kontakt forfatterne for oplysninger om referencer.

Andre kilder er mindre restriktive, især hvad angår TNF-α-hæmmere i første trimester. Medicinrådet anbefaler certolizumab og etanercept til patienter, som påtænker graviditet, men ved konstateret graviditet bør TNF-α-hæmmere som udgangspunkt seponeres. De kan dog anvendes til uge 20 ved moderat til høj sygdomsaktivitet,

hvor der ikke er andre muligheder. Ved svær sygdomsaktivitet kan TNF- $\alpha$ -hæmmere overvejes anvendt i hele graviditeten [5].

#### **Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmere**

Etanercept indeholder kun et IgG1-Fc-fragment og transporteres i mindre grad over placenta end de øvrige TNF- $\alpha$ -hæmmere, mens certolizumab pegol mangler Fc-komponenten og ikke transporteres aktivt over placenta [10].

European League Against Rheumatism (EULAR) fandt i 2016, at erfaringerne med infliximab, adalimumab og etanercept var tilstrækkelige til at konkludere, at risikoen for abort og medfødte misdannelser ikke var signifikant forøget [7]. Certolizumab pegol blev heller ikke associeret med en øget forekomst af aborter eller medfødte misdannelser, mens golimumab ikke kunne anbefales pga. utilstrækkelige data [7].

DRS angiver, at datamængden for etanercept og certolizumab pegol er lavere end for infliximab og adalimumab og ikke udelukker en risiko [2]. Siden er der publiceret to artikler om TNF- $\alpha$ -hæmmere under graviditet. I det første indgår der få studier, og der blev påvist en lille forøget risiko for medfødte misdannelser og for tidlig fødsel [11]. Det andet er mere omfattende og inkluderer flere artikler og flere bDMARDs og støtter EULAR's konklusioner og anbefalinger [12].

#### **Biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs med andre virkningsmekanismer**

Erfaringerne med bDMARDs med andre virkningsmekanismer under graviditet er få, og anbefalingerne er modstridende (Tabel 1). I PR'erne anbefales afbrydelse af behandlingen op til en graviditet og/eller anvendelse af sikker antikonception. I de øvrige kilder anlægges et forsigtighedsprincip, og man anbefaler tilbageholdenhed pga. den ringe erfaring. Derfor anbefaler EULAR også, at patienter med graviditetsønske bør skifte til et andet lægemiddel før konceptionen.

Man har ikke fundet øget forekomst af aborter og fostermisdannelser hos kvinder, der behandles med anakinra [7]. Ud af 23 kvinder, som fik anakinra i hele graviditeten, fik 21 raske børn, en aborterede i uge 12, og en fødte et barn med misdannelse i centralnervesystemet [13].

I et review fandtes en frekvens af spontan abort på 21,7% for kvinder, der blev behandlet med tocilizumab, imod 15-20% i baggrundsbefolkningen [14]. Hos kvinder, der også fik methotrexat (MTX) (n = 38), var abortfrekvensen 28,9%. Større misdannelser sås hos 4,5% imod 3% i baggrundsbefolkningen, men der var ikke noget mønster i misdannelserne. Risikoen for præterm fødsel var 31% imod 10-12% i baggrundsbefolkningen [14]. MTX er kontraindiceret under graviditet ved ikkeonkologiske indikationer [4].

Humane data om secukinumab og abort og misdannelsesrisiko mangler helt, men hos aber har eksponering under organogenesen ikke givet fosterskade [15].

Der er kun publiceret få artikler om abatacept under graviditet. Af 151 gravide kvinder, som havde RA og blev behandlet med abatacept, fik 60% et levende barn. 27% af graviditeterne endte i spontan abort og 12% i provokeret abort. En kvinde fødte et dødfødt barn [16]. Eksponeringstidspunktet var ukendt i studiet, og flere kvinder fik også andre lægemidler (oftest MTX). Syv af de levendefødte børn havde misdannelser, men der var intet mønster i misdannelserne, som var: læbe-gane-spalte, aortaanomali, pylorusstenose, kraniealformation, meningocoele, Downs syndrom og septumdefekt.

De fleste rapporter om prænatal eksponering for rituximab omhandler kvinder med andre diagnoser end reumatiske sygdomme, f.eks. lymfomer og idiopatisk trombocytopenisk purpura. I et registerstudie af kvinder (153 graviditeter), som blev behandlet med rituximab under eller op til graviditeten for bl.a. RA, var 20 af de 90 levendefødte børn blevet eksponeret intrauterint, heraf 18 i andet og tredje trimester [17]. Af de 20 fødtes ni præterm, og syv havde neonatal cytopeni. Ingen havde misdannelser.

## BIOLOGISKE DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS TIL AMMENDE KVINDER

Mange lægemidler kan passere over i brystmælk, ofte i meget små mængder, og få er skadelige i små doser. bDMARDs er store molekyler, som kun passerer over i brystmælken i begrænset omfang [6, 18].

I Danmark anvendes der almindeligvis relativ vægtjusteret dosis (RVD) ved risikovurdering af behandling i ammeperioden. RVD er et vægtjusteret estimat af den dosis, som barnet tilføres. Generelt anses  $RVD \leq 5\%$  som værende forenelig med amning, dog ikke for antineoplastiske og potente immunmodulerende stoffer [8]. I Tabel 3 ses RVD og publicerede anbefalinger for brug af bDMARDs til ammende kvinder. RVD kendes ikke for alle bDMARDs, og anbefalingerne er meget modstridende. I Tabel 2 er de kriterier, der er grundlaget for anbefalingerne, beskrevet.

**TABEL 3** Relativ vægtjusteret dosis og anbefalinger på promedicin.dk samt i produktresumé og andet faglitteratur for brug af biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs til ammende kvinder.

Lægemiddel	RVD, % [19]	Promedicin.dk [8]	EULAR [7]	Produktresumé [4]	Janusinfo.se [9]	Drugs in pregnancy and lactation [6]	National behandlingsvejledning [2]	Medicinerådets anbefalinger [5]
Adalimumab	0,12	Bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data	Kan anvendes	Kan anvendes	Risikoen bedømmes som lav for et sundt og raskt fuldbærent barn, klasse 2	Utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Kan anvendes	Behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere er forenelig med amning*
Certolizumab pegol	0,04-0,36	Kan om nødvendigt anvendes. Biotilgængeligheden af denne lave mængde hos et diende barn er forventeligt meget lav pga. intestinal nedbrydning. Bivirkninger hos ammede børn er ikke beskrevet	Kan anvendes	Kan anvendes	Risikoen bedømmes som lav for et sundt og raskt fuldbærent barn, klasse 2	Utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Kan anvendes	
Golimumab	-	Bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data	Kan anvendes	Kvinder må ikke amme i $\geq 6$ mdr. efter golimumabbehandling	Bør ikke anvendes pga. manglende kliniske data, klasse 3	Ingen humane data, sandsynligvis kompatibelt	Kan anvendes	
Infliximab	0,3-3	Kan om nødvendigt anvendes. Koncentrationen i modermælken er umåleligt lav. Er ikke biotilgængeligt efter oral administration	Kan anvendes	Kvinder må ikke amme i $\geq 6$ mdr. efter infliximabbehandling	Risikoen bedømmes som lav for et sundt og raskt fuldbærent barn, klasse 2	Kompatibelt	Kan anvendes	
Etanercept	0,07-0,2	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Kan anvendes	Beslutningen om amningen skal fortsættes eller stoppes eller om behandlingen skal fortsættes eller stoppes skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen over for kvindens fordele ved behandlingen	Risikoen bedømmes som lav for et sundt og raskt fuldbærent barn, klasse 2	Utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Kan anvendes	
Anakinra	-	Bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Amning skal ophøre under behandlingen	Bør ikke anvendes pga. manglende kliniske data, klasse 3	Utilstrækkelige humane data, sandsynligvis kompatibelt	Bør ikke anvendes	Der foreligger ingen data vedr. hvorvidt behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere er forenelig med amning
Tocilizumab	-	Bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Beslutningen om amningen skal fortsættes eller stoppes, eller om behandlingen skal fortsættes eller stoppes skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen over for kvindens fordele ved behandlingen	Da lægemidlet påvirker immunsystemet og blodtilledet samt har en lang halveringstid kan det ikke udelukkes at der er en risiko for barnet, klasse 3	Ingen humane data, sandsynligvis kompatibelt	Bør ikke anvendes	
Secukinumab	-	Må ikke anvendes. Der er ingen data men pga. virkningsmekanismen frarådes anvendelse	-	Amningen skal ophøre under behandlingen og op til 20 uger efter behandlingen	-	Ingen humane data, sandsynligvis kompatibelt	Bør ikke anvendes	
Abatacept	-	Bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Amning skal ophøre under behandlingen samt i 14 uger efter sidste dosis	Bør ikke anvendes pga. manglende kliniske data, klasse 3	Der er ingen humane data, potentielt toksisk. Amning frarådes	Bør ikke anvendes	
Rituximab	-	Må ikke anvendes. Pga. virkningsmekanismen frarådes amning	Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data	Kvinder bør ikke amme, når de behandles med rituximab og i 12 mdr. efter afsluttet behandling	Risikoen bedømmes som lav for et sundt og raskt fuldbærent barn, klasse 2	Der er ingen humane data, potentielt toksisk. Amning frarådes	Bør ikke anvendes	

bDMARDs = biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs; EULAR = European League Against Rheumatism; RVD = relativ vægtjusteret dosis; TNF = tumornekrosefaktor.  
a) Der foreligger ingen data vedr. hvorvidt behandling med golimumab er forenelig med amning.

### Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmere

Der er få studier af TNF- $\alpha$ -hæmmers udskillelse i modermælk, men det er store molekyler, som kun udskilles i begrænset omfang. Skønt flere kilder angiver, at alle TNF- $\alpha$ -hæmmere formentlig kan anvendes, er der størst enighed om anvendelsen af certolizumab pegol. Da oralt administreret certolizumab pegol nedbrydes i mave-tarm-kanalen og har en meget lav absolut biotilgængelighed, er stoffet godkendt til brug under amning [4, 20]. Andre bDMARDs absorberes måske i nogen grad fra barnets tarm. Ved sammenligning af børn, der via amning blev eksponeret for infliximab, adalimumab og certolizumab pegol, med ikkeeksponerede børn så man dog ingen forskel i infektionsrisiko eller postnatal udvikling [18].

### Biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs med andre virkningsmekanismer

Evidensen bag behandling af ammende kvinder med bDMARDs med andre virkningsmekanismer er meget begrænset, og der er rimelig enighed om at fraråde disse stoffer i ammeperioden pga. af de sparsomme erfaringer (Tabel 3). Standardværket »Drugs in Pregnancy and Lactation« er mest liberalt, og her anføres, at indtag af anakinra, tocilizumab og secukinumab formentlig er forenelig med amning, mens indtag af abatacept og rituximab frarådes pga. risiko for toksicitet [6]. PR'erne anfører, at amning ikke bør finde sted 14 uger og 12

måneder efter sidste dosis af hhv. abatacept og rituximab.

#### PATERNEL EKSPONERING FOR BIOLOGISKE DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS

Bortset fra TNF- $\alpha$ -hæmmere er erfaring med paternel eksponering af bDMARDs utilstrækkelig [21, 22]. Behandling indebærer en teoretisk risiko for at påvirke mændenes fertilitet eller sekundært eksponere en gravid partner for bDMARDs.

##### Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmere

###### *Spermatogenesisen*

I tidlige, små, ukontrollerede studier af infliximab og adalimumab rapporterede man om negativ påvirkning af spermatogenesisen [22]. I et review fra 2019 om antireumatiske lægemidlers påvirkning af bl.a. den mandlige fertilitet nævnes to kasuistikker, hvor sædkvaliteten blev reduceret ved behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere. I et meget lille studie (n = 13) fandtes imidlertid ingen signifikant sammenhæng mellem infliximab og nedsat spermotilitet eller patologisk morfologi, men undersøgelsen har mange konfoundere [23]. Fire andre studier af TNF- $\alpha$ -hæmmere (n = 51) viste, at forbedret sygdomskontrol var associeret med forbedrede spermparametre [23].

###### *Effekt på graviditet og afkom*

IgG-koncentrationen i sæd er 1-10% af koncentrationen i plasma [22]. Der er flere studier af effekten på graviditet og afkom af paternel behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere. I et af de største indgik der 372 børn, hvis fædre havde fået mindst en TNF- $\alpha$ -hæmmer inden for tre måneder før konceptionen. Der fandtes ingen statistiske forskelle på medfødte misdannelser, præterm fødsel eller IUGR imellem eksponerede og ikkeeksponerede, når man så på fædrene samlet [24]. Skønt data er for få til at konkludere noget endeligt om risikoen ved paternel eksponering, støtter en lang række review/caseserier, at TNF- $\alpha$ -hæmmere formentlig ikke forringer fertiliteten eller indebærer en risiko for en gravid partner og dennes foster [21-23, 25].

##### Biologiske disease-modifying anti-rheumatic drugs med andre virkningsmekanismer

###### *Spermatogenesisen*

For tocilizumab, rituximab og anakinra viser dyrestudier, at stofferne ikke påvirker spermatogenesisen [22]. For secukinumab er der et humant studie, som viser, at højt interleukin-17-niveauet er korreleret med lav spermotilitet [26]. For abatacept findes der ingen data [22].

###### *Effekt på graviditet og afkom*

Der er enten ingen data eller kun få dyredata/humane data om lægemidlernes effekt på graviditet og afkom, men konklusionen er ligesom for TNF- $\alpha$ -hæmmere, at paternel eksponering sandsynligvis ikke er skadelige [21, 22].

#### KONKLUSION

Kvinder med RA og graviditetsønske bør være velbehandlede, da høj sygdomsaktivitet øger risikoen for graviditetskomplikationer. Behandling med bDMARD bør bero på en individuel vurdering, og fordele for moderen bør altid vejes op imod de mulige risici for barnet. Anbefalingerne om bDMARDs under graviditet og amning er modstridende, og patienter, som får bDMARDs, bør orienteres om, at de kan støde på kilder, som fraråder brug af det præparat, de behandles med.

Tilgængelige data tyder ikke på, at TNF- $\alpha$ -hæmmere er teratogene i første trimester. Infliximab, adalimumab,

etanercept og certolizumab pegol synes ikke at øge risikoen for abort eller medfødte misdannelser. TNF- $\alpha$ -hæmmere kan også gives til ammende kvinder, men data for golimumab mangler.

Erfaringerne med bDMARDs med andre virkningsmekanismer er få, hvorfor stofferne ikke bør bruges til gravide og ammende.

Baseret på meget begrænset evidens anses det for kompatibelt, at bDMARDs bruges til mænd, der ønsker at blive fædre, og det er ikke nødvendigt at stoppe en effektiv behandling i forbindelse med et graviditetsforsøg.

**Korrespondance** Karin Povlsen. E-mail: [Kpov@regionsjaelland.dk](mailto:Kpov@regionsjaelland.dk)

Antaget 8. januar 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 22. februar 2021

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V06200479

## SUMMARY

### Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs for pregnant and lactating women or male partners

Karin Povlsen, Kenneth Skov, Lone Storgaard & Stig Ejdrup Andersen

Ugeskr Læger 2021;183:V06200479

Effective medical treatment of rheumatic diseases during pregnancy and lactation is important, but the evidence for use of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) is sparse and recommendations conflicting, which we discuss in this review. While some tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  inhibitors appear safe during pregnancy and lactation, the evidence for use of non-TNF- $\alpha$  inhibitors is still too sparse to exclude adverse pregnancy outcomes and harm to the lactating child. The limited evidence on paternal exposure indicates, that TNF- $\alpha$  inhibitors do not affect male fertility or harm offspring. For non-TNF- $\alpha$  inhibitors, the evidence is still insufficient to draw any conclusion.

## REFERENCER

1. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. [Best Pract Res Clin Obstet Gynecol](#) 2020;64:52-8.
2. National behandlingsvejledning ved graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme. Dansk Reumatologisk Selskab, 2020.
3. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangre omsorgen. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Anbefalinger-svangreomsorgen/Anbefalinger-for-svangreomsorgen.ashx?> (3. feb 2020).
4. The European Medicines Agency summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. (3. maj 2020).
5. Medicinrådet 2020. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt. [https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets\\_behandlingsvejl-med\\_lagemiddelrek-\\_vedr-\\_kronisk\\_leddegigt\\_-\\_vers-\\_2-0-adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-med_lagemiddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf) (6. jun 2020).
6. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV. Drugs in pregnancy and lactation. 11. udg. Wolters Kluwer, 2017.
7. Skorpen CG, [Hoeltzenbein](#) M, Tincani AI. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
8. Promedicin.dk. <https://pro.medicin.dk/> (20. sep 2020).
9. Janusinfo.se. <https://janusmed.sll.se//home/fosterpaverkan> (3. maj 2020).

10. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R et al. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. *Clin Rev Allergy Immuno*, 2017;53):40-53.
11. [Pottinger E](#), [Woolf RT](#), [Exton LS](#) et al. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:95-102.
12. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C et al. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:987-98.
13. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology* 2017;56:2102-8.
14. [Hoeltzenbein M](#), [Beck E](#), [Rajwanshib R](#) et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:238-45.
15. Rademaker M, Agnew K, Andrews M et al, The Australasian Psoriasis Collaboration. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast&;feeding. *Australas J Dermatol* 2018;59:86-100.
16. KumarM, Ray L, Vemuri S et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:351-6.
17. [Chakravarty EF](#), [Murray ER](#), [Kelman A](#) et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506.
18. [Matro R](#), [Martin CF](#), [Wolf D](#) et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696-704.
19. Thomas W. Hale's medications & mothers' milk. 18. udg. Springer Publishing Company, 2019.
20. Clowse ME, Förger F, Hwang C et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1890-6.
21. Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016;55:1693-7.
22. [Micu MC](#), [Ostensen M](#), [Villiger PM](#) et al. Paternal exposure to antirheumatic drugs – what physicians should know: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:343-55.
23. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. [Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence](#). *Semin Arthritis Rheum* 2019;8:911-20.
24. Larsen, MD, Friedman, S, MagnussenB et al. Birth outcomes in children fathered by men treated with anti-TNF- $\alpha$  agents before conception. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1608-13.
25. [Micu MC](#), [Ostensen M](#), [Bojinc& V](#) et al. Pregnancy outcome in couples with males exposed to long term anti-TNF alpha blocker therapies – a prospective study. *J Rheumatol* 2019;46:1084-8.
26. Qian L, Qingxi Shi, Yang Gu et al. The relationship between IL-17 and male infertility: semen analysis. *Afr J Microbiol Res* 2012;8:5672-7.