

## Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme: Systemisk medicinsk behandling under graviditet og amning

### Forfattere og korrespondance

Sabine Becker, Lisbet Ambrosius Christensen (tovholder), Lone Larsen, Inge Nordgaard-Lassen; Mette Julsgaard; Klaus Theede, Benedicte Wilson.

Korrespondance: Lisbet Ambrosius Christensen, Med. Afd. V, Aarhus Universitetshospital, e-mail: [ljam@clin.au.dk](mailto:ljam@clin.au.dk)

### Status

Første udkast:	01.07.2011
Diskuteret på Hindsgavl:	03.09.2011
Korrigeret udkast:	01.12.2011
Endelig guideline:	01.01.2012
Opdatering	01.06.2017
Opdatering	01.04.2019
Guideline skal revideres senest:	01.04.2023

### Afgrænsning af emnet:

Anbefalingerne vedrørende medicinsk behandling vil kun omfatte systemisk, og ikke lokal behandling. Anbefalinger om lokal behandling følger de systemiske medicinske behandlinger vedrørende præparater med identisk indhold. Almindelige behandlingsprincipper af moderat og svær sygdom vil ikke blive gennemgået, idet der henvises til øvrige guidelines. For en mere uddybende behandlingsstrategi af gravide henvises til andre internationale guidelines.<sup>1-4</sup>

Anbefalingerne inkluderer ikke overvejelser omkring fertilitet, sædkvalitet eller behandling af fædre med IBD.

### Quick-guide

#### **5-ASA/sulfasalazin**

- Brug af 5-ASA under graviditet anses for at være sikker. Der er ikke rapporteret signifikant øget risiko for misdannelser, dødfødsler, spontan abort eller præterm fødsel.
- Der anbefales folinsyre-tilskud under behandling med sulfasalazin med henblik på at forebygge neuralrørsdefekt.
- 5-ASA kan anvendes under amning.

#### **Corticosteroider**

- Brug af corticosteroider under graviditet og amning anses for at være sikker.
- Budesonid kan anvendes under graviditet og amning.

#### **Antibiotika**

- Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes i korte kure under graviditet såvel som i ammeperioden.

#### **Thiopuriner (Azathioprin, Purinethol)**

- Det anses for sikkert at fortsætte igangværende remissionsbevarende behandling med thiopuriner.
- Opstart af remissionsbevarende behandling med thiopuriner til gravide, som ikke tidligere har fået behandling bør vurderes individuelt, pga. risiko for alvorlige bivirkninger, som pancreatitis og knoglemarvssuppression hos den gravide.

- Påbegyndelse af behandling er ikke relevant i 3. trimester, grundet tid til klinisk effekt.
- Det anses for sikkert at amme under thiopurinbehandling.

#### **Methotrexat**

- Behandling med methotrexat er **kontraindiceret** under graviditet og amning.

#### **Anti-TNF (omfatter infliximab, adalimumab, certolizumab og golimumab)**

- Behandling med anti-TNF anses for sikker under graviditet.
- Behandling med infliximab, adalimumab og golimumab i tredje trimester kræver individuel vurdering.
- Anti-TNF kan anvendes i forbindelse med amning.

#### **Anti-integrin (omfatter natalizumab og vedolizumab)**

- Natalizumab: Data er ikke tilstrækkelig til at danne grundlag for kliniske anbefalinger i forbindelse med amning
- Vedolizumab kan anvendes i forbindelse med amning

#### **Anti-IL-12 & anti-IL-23 (omfatter ustekinumab)**

- Ustekinumab kan anvendes i forbindelse med amning.

#### **Ciclosporin**

- Kun få data, men kan formentlig anvendes. Der er ikke rapporteret misdannelser.
- Amning må **frarådes**.

#### **Generelle forholdsregler og information til patienten**

- Remissionsbevarende behandling anbefales fortsat under graviditet og amning.
- Graviditet tilrådes, når sygdommen er i remission.
- Normal vitamin- og mineralstatus bør sikres.
- Ved aktiv sygdom følges de vanlige behandlingsprincipper.
- Regelmæssig obstetrisk vurdering vedr. fostertilvækst og -udvikling.
- Rygestop anbefales.
- Undersøgelser, som kan foretages under graviditet: endoskopi med forsigtighed, dog er kapselenteroskopi kontraindiceret pga. risiko for fastsiddende kapsel. UL-undersøgelse kan anvendes, mens øvrige billeddiagnostiske undersøgelser foretages afhængig af tidspunkt i graviditet samt indikation.
- Tæt samarbejde mellem gastroenterolog, obstetriker og eventuelt kirurg anbefales.
- Børn født af mødre, som har modtaget anti-TNF behandling under graviditeten må ikke vaccineres med levende svækkede vacciner indenfor de første 12 måneder, med mindre der er påvist umålelige koncentrationer af lægemidlet i barnet. Den første levende svækkede vaccine (MFR) i det danske børnevaccinationsprogram gives, når barnet er 15 måneder gammel. Børnene kan således følge det danske børnevaccinationsprogram.

## **Indledning**

### **Baggrund**

Mere end 50 % af kvinder med IBD i den reproduktive alder vil være i medicinsk behandling.<sup>5</sup> Skandinaviske undersøgelser har vist, at kvinder med IBD har en øget risiko for at føde for tidligt

<sup>6-8</sup>, at føde et barn med reduceret fostervækst<sup>6,8</sup> og for at føde ved sectio.<sup>8</sup> Hvorvidt dette skyldes sygdomsaktivitet, den medicinske behandling eller andre årsager er uafklaret.

Det er almindeligt antaget, at recidiv under en graviditet udgør en større risiko for fosteret end den medicinske behandling. I takt med den stadig udbredte anvendelse af avanceret medicinsk behandling er rådgivning under graviditet og amning vigtig. Individuel rådgivning under hensyntagen til det samlede sygdomsbillede og effekt af tidligere behandling er påkrævet.

### Definitioner

Graviditetsudkomme omfatter hyppighed af større misdannelser, for tidlig fødsel (før 37. gestationsuge), lav fødselsvægt (under 2500 g) og reduceret fostervækst.

### Forkortelser:

IBD	Inflammatory Bowel Disease
CD	Crohns sygdom
UC	Colitis ulcerosa
TPMT	Thiopurin methyltransferase
FDA	Food and Drug Administration
5-ASA	5-aminosalicylsyre
6-MP	6-mercaptopurin

### Evidensniveau for kliniske anbefalinger

Under graviditet	Evidensniveau	Anbefaling
5-ASA/sulfasalazin kan anvendes	2a	B
Corticosteroider og budesonid kan anvendes	2b	B
Thiopuriner kan anvendes	3a	B
Methotrexat er kontraindiceret	2b	B
Infliximab og adalimumab kan anvendes	2b	B
Natalizumab: ej tilstrækkelige data til kliniske anbefalinger	4	C
Vedolizumab: ej tilstrækkelige data til kliniske anbefalinger	4	C
Ustekinumab: ej tilstrækkelige data til kliniske anbefalinger	4	C
Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes i kure på op til en uge	3b	B
Ciclosporin kan anvendes på tvingende indikation	4	C
<b>I ammeperioden</b>		
5-ASA kan anvendes	2b	B
Corticosteroider kan anvendes	2b	B
Thiopuriner kan anvendes	2b	B

Methotrexat er kontraindiceret	<b>1c</b>	<b>A</b>
Infliximab og adalimumab kan anvendes	<b>2a</b>	<b>B</b>
Vedolizumab kan anvendes	<b>2a</b>	<b>B</b>
Ustekinumab kan anvendes	<b>2a</b>	<b>B</b>
Natalizumab: utilstrækkelige data	<b>4</b>	<b>C</b>
Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes i kure på op til en uge	<b>3b</b>	<b>C</b>
Ciclosporin kan <b>ikke</b> anvendes	<b>3</b>	<b>B</b>

### Emneopdelt gennemgang:

#### Kan 5-ASA anvendes under graviditet og i ammeperioden?

##### Graviditet

En metaanalyse fra 2007 af 7 kontrollerede retrospektive studier med 2200 patienter (642 i behandling med 5-ASA inkl. sulfasalazin og 1558 IBD patienter uden behandling) viste ingen signifikant øget risiko for medfødte misdannelser, dødfødsler, spontan abort, for tidlig fødsel eller lav fødselsvægt.<sup>9</sup> I et nyere populationsbaseret engelsk studie fandtes ingen overhyppighed af misdannelser hos børn født af mødre (N=551), som under graviditeten blev behandlet med 5-ASA.<sup>10</sup> Enkelte studier har vist, at kvinder, som behandles med 5-ASA under graviditeten, har en øget risiko for at føde for tidligt, føde et barn med lav fødselsvægt eller et dødfødt barn.<sup>11,12</sup> Disse studier belyser dog ikke, om det er en effekt af 5-ASA i sig selv eller den underliggende sygdom. Sulfasalazin hæmmer folat-omsætningen, og tilskud af folinsyre på 2 mg dagligt anbefales før og under graviditet.<sup>4,13</sup> På baggrund af de foreliggende kontrollerede undersøgelser og metaanalyser må brugen af 5-ASA/sulfasalazin under graviditet anses for at være sikker.

##### Amning

Der udskilles kun minimale mængder 5-ASA i modermælk.<sup>14</sup> Der er rapporteret enkelte tilfælde hvor brystnærede børn udviklede diarre, når mødre indtog 5-ASA præparater. I sådanne tilfælde må man overveje at pausere 5-ASA eller ophøre med amning.<sup>13</sup>

##### Kliniske anbefalinger

5-ASA/sulfasalazin under graviditet anses for at være sikker (2a,B).

5-ASA/sulfasalazin kan anvendes i ammeperioden (2b, B).

#### Kan corticosteroider anvendes under graviditet og i ammeperioden?

##### Graviditet

Corticosteroider passerer placenta, men nedbrydes hurtigt til mindre aktive metabolitter, hvilket resulterer i lavere serum koncentrationer hos fosteret. Dog er der en øget risiko for udvikling af binyrebarksinsufficiens hos den nyfødte, ligesom der er øget risiko for hypertension, præeklampsi og gestational diabetes hos den gravide.<sup>2</sup> En prospektiv case-kohorte undersøgelse af 311 gravide (65,4 % eksponeret i 1. trimester) udsat for corticosteroider under graviditeten (median 8,5 uger) viste ikke øget forekomst af større misdannelser og ingen tilfælde af læbe-ganespalte.<sup>13</sup> I et dansk populationsbaseret studie blandt 832.636 børn, hvoraf 51.973 var blevet eksponeret for corticosteroid i første trimester, fandt man ingen øget risiko for læbe-ganespalte, OR 1.05 (95 % CI 0,80-1,38). To andre populationsbaserede studier har senere bekræftet disse fund.<sup>10,15,16</sup>

Budesonid har en 90 % first pass metabolisme i leveren. En retrospektiv opgørelse af 8 kvinder som fik 6 til 9 mg budesonid/dag for CD viste ingen misdannelser.<sup>13</sup>

### **Amning**

Corticosteroider forekommer i lave koncentrationer i modermælk. Der er minimal udskillelse i modermælk ved indtagelse af mindre end 30 mg prednisolon dagligt.<sup>17,18</sup> Hos astma patienter fandt man, at budesonid-koncentrationen i modermælk svarede til koncentrationen i plasma. Den estimerede daglige dosis for barnet var 0,3 % af den daglige maternelle dosis.<sup>19</sup>

### **Kliniske anbefalinger**

Corticosteroider kan anvendes under graviditet (2b, B).

Corticosteroider kan anvendes i ammeperioden (2b, B).

### **Kan thiopurinbehandling fortsætte under graviditet og i ammeperioden?**

#### **Graviditet**

Thiopuriner (6-mercaptopurin (6-MP) og dets prodrug azathioprin) er purinanaloger, der hæmmer DNA-syntesen. Azathioprin passerer placenta og metabolitten 6-MP er fundet i føtalt blod.<sup>20</sup> Fødselsudkomme er undersøgt blandt mere end 600 graviditeter eksponeret for azathioprin. I et svensk studie fra 2009 fandt man marginalt øget risiko for atrie-/ventrikelseptumdefekt ved azathioprinbehandling.<sup>21</sup> Studiet omfattede også kvinder med andre autoimmune sygdomme. Andre studier blandt IBD-patienter har ikke vist øget risiko for medfødte misdannelser.<sup>10,22-25</sup> Øget risiko for lav fødselsvægt<sup>25,21</sup> eller for tidlig fødsel<sup>25,21,26,27</sup> er fundet i nogle studier, mens andre ikke har kunnet dokumentere signifikante forskelle.<sup>22-25</sup> I en metaanalyse fra 2013 af IBD-patienter i thiopurinbehandling under graviditeten, fandt man ingen association mellem thiopurinbehandling og lav fødselsvægt (OR 1.01 (95 % CI 0.96-1.06)) eller medfødte misdannelser (OR 1.45 (95 % CI 0.99-2.13)), men en association til præterm fødsel (OR 1.67 (95 % CI 1.26-2.20)).<sup>28</sup> Et spansk studie har påvist lavere hyppighed af graviditetskomplikationer og neonatale komplikationer (herunder medfødte misdannelser) hos kvinder behandlet med thiopuriner, sammenlignet med henholdsvis anti-TNF behandlede, og en gruppe uden medicinsk behandling.<sup>29</sup> Overordnet er der således ikke demonstreret specifikke misdannelser eller påvirket fødselsudkomme alene med baggrund i azathioprinbehandling. I et hollandsk studie omfattende 6 års opfølgning af 30 børn, eksponeret for thiopuriner i hele føtallivet, fandtes normal fysisk, psykisk og social udvikling. Der blev ikke rapporteret øget risiko for infektioner og børnevaccinationsprogrammet blev fulgt uden komplikationer.<sup>30</sup>

Påbegyndelse af thiopurinbehandling hos en gravid, der ikke tidligere har været eksponeret for thiopuriner bør nøje overvejes, pga. risiko for bivirkninger hos den gravide, såsom pancreatitis, hepato- og myelotoxicitet. Derudover er der fra behandlingsstart mindst tre måneder til klinisk effekt, hvorfor behandlingsstart i 3. trimester ikke har relevans. Igangværende behandling med thiopuriner anbefales at fortsætte under graviditet, idet opblussen i IBD anses for mere risikabelt end fortsat behandling.<sup>2</sup>

### **Amning**

Der er fundet minimal udskillelse af den aktive metabolit 6-MP i modermælken ved behandling med op til 200 mg azathioprin dagligt.<sup>31</sup> Udskillelsen sker hovedsageligt inden for de første to timer efter tabletindtagelse, hvorfor man i særlige tilfælde fx præmature og/eller ved inficerede børn kan overveje at anbefale kvinden at malke ud den første gang efter tabletindtagelse. Der foreligger dog ingen evidens herfor.

### **Kliniske anbefalinger**

Igangværende thiopurin-behandling kan fortsættes under graviditet (3a, B).

Påbegyndelse af thiopurin-behandling under graviditet bør nøje overvejes, jf. høj risiko for bivirkninger hos den gravide.

Thiopuriner kan anvendes i ammeperioden (2b, B).

### **Kan methotrexat anvendes under graviditet og i ammeperioden?**

Methotrexat er en folinsyre-antagonist, og anvendelse under organogenesen er associeret med multiple misdannelser.<sup>13</sup> Kvinder anbefales at anvende sikker antikonception i den fertile alder, under samtidig behandling med methotrexat. Det anbefales at holde 3-6 måneders pause med methotrexat før planlagt konception (gælder både kvinder og mænd).<sup>4</sup> Methotrexat udskilles i brystmælk og amning under methotrexat-behandling er kontraindiceret.<sup>13</sup>

#### **Kliniske anbefalinger**

Methotrexat-behandling er kontraindiceret under graviditet (2b, B)

Methotrexat-behandling er kontraindiceret i ammeperioden. (1c, A)

### **Kan infliximab og adalimumab anvendes under graviditet og i ammeperioden?**

Infliximab og adalimumab er IgG1 antistoffer, der ikke passerer placenta i første trimester.<sup>1</sup> Herefter sker en øget placental overgang i løbet af 2. trimester. I et studie af 80 mor-barn par blev der påvist en barn/mor anti-TNF koncentrationsratio på fødselstidspunktet på 1,21 for adalimumab (95 %, 0,94-1,49) og 1,97 for Infliximab (95 % CI, 1,50-2,43).<sup>1,32</sup> Hos de nyfødte var den gennemsnitlige tid til clearance for adalimumab 4 måneder (95 % CI, 2,9-5,0). Tilsvarende data for infliximab var 7,3 måneder (95 % CI, 6,2-8,3). Et enkelt barn havde en lav, men målelig koncentration efter 12 måneder, og dermed foreligger nu tre rapporterede tilfælde med målelige Infliximab koncentrationer ved 12 måneders alderen.<sup>33</sup> Antallet af uger fra sidste behandling under graviditeten var omvendt korreleret med koncentrationen af anti-TNF i navlesnorsblodet og i moderen. Det var i undersøgelsen ikke muligt at identificere et tidspunkt for ophør med behandling under graviditet som sikrer at barnet fødes med en umålelig koncentration i blodet. Børn født af mødre i kombinationsbehandling med anti-TNF og thiopurin havde en signifikant øget risiko for infektioner i det første leveår sammenlignet med børn født af mødre i monoterapi med anti-TNF, RR 2,7 (95 % CI, 1,09-6,78). Ingen børn fik sequelae som følge af virale eller bakterielle infektioner.<sup>32</sup> Øget infektionstendens er ligeledes påvist i et andet, præliminært studie: RR 1,5 (95 % CI, 1,08-2,09).<sup>34</sup> I et dansk-svensk populationsbaseret studie af mere end 1,2 millioner kvinder havde 683 kvinder med kroniske inflammatoriske sygdomme modtaget anti-TNF under graviditeten.<sup>35</sup> Der blev ikke fundet en overordnet signifikant risiko for misdannelser, hverken hos de 156 infliximab-behandlede, OR 1,31 (95 % CI: 0,62-2,45), eller hos de 161 adalimumab-behandlede, OR 1,22 (95 % CI; 0,58-2,27).

Der foreligger endvidere opgørelser over case-studier omkring brug af infliximab og adalimumab som behandling ved konception, under graviditet og amning.<sup>36-39</sup> Disse viser samlet, at anti-TNF behandling synes sikker under graviditet og er uden øget risiko for misdannelser.<sup>38,40-42</sup> På grund af den placentare passage anbefales at fortsat behandling vurderes ved uge 24. Ved remission 6 måneder forud for og under graviditet, har et enkelt studie blandt 83 kvinder vist, at der ikke er øget risiko for relaps ved pausering af anti-TNF behandling fra uge 20-24<sup>43</sup>, men denne strategi bør efterprøves i flere studier. I et fransk studie fandtes således tilbagefald hos 32 % indenfor 3 uger postpartum, heraf var 82 % ophørt med behandlingen i tredje trimester.<sup>44</sup>

**Certolizumab** (et pegyleret Fab fragment af et anti-TNF antistof)

I et studie af 10 mor-barn par var median koncentration af certolizumab 3,9 % (1,5 % - 24,0 %) i barnet sammenlignet med moderens koncentration.<sup>45</sup>

I brystmælk kan der måles mindre end 1/200 af infliximabs serum-koncentration<sup>46,47</sup> og mindre end 1/100 af adalimumabs serumkoncentration. Beslutning om anvendelse af infliximab eller adalimumab behandling under graviditet beror fortsat på en individuel klinisk vurdering.

#### **Kliniske anbefalinger**

Infliximab og adalimumab kan anvendes under graviditet, men behandling efter uge 24 kræver individuel vurdering (2b, B).

Infliximab og adalimumab kan anvendes i ammeperioden (2a, B).

Certolizumab kan anvendes (2b, B).

### **Kan natalizumab anvendes under graviditet og i ammeperioden?**

Natalizumab er et humant monoklonalt antistof mod alfa-4-integrin, en selektiv adhæsionsmolekyle hæmmer og et IgG4 antistof. IgG4 transporteres aktivt over placenta i 2. og 3. trimester. Der er rapporteret 164 graviditeter under behandling med natalizumab – heraf 35 med Crohns sygdom.<sup>38</sup> Selv om registreringerne ikke har vist øget forekomst af deformiteter hos barnet er antal behandlede få.

Der er rapporteret lav målelig koncentration af natalizumab i brystmælk fra en kvinde.<sup>62</sup>

### **Kan vedolizumab anvendes under en graviditet og i ammeperioden?**

Vedolizumab er et humant monoklonalt antistof, en tarmselektiv adhæsionsmolekylehæmmer og et IgG4 antistof. Et prospektivt studie rapporterede fødselsudkomme fra 4 kvinder, som modtog vedolizumab under hele graviditeten. Børnene blev født til termin med normal vægt svarende til gestionsalder, normal APGAR score og ingen misdannelser.<sup>48</sup> Der er publiceret fødselsudkomme fra 24 kvinder, som deltog i kliniske studier. Den sidste vedolizumab-infusion blev administreret i perioden 86 dage før beregnet termin til 38 dage efter beregnet termin. Yderligere er der rapporteret data fra 81 kvinder i en postmarketing analyse, hvor fødselsudkomme er meddelt for 15 kvinder, og der ikke foreligger detaljer vedrørende behandlingens længde i graviditeten.<sup>49</sup>

I tilfælde af graviditet under igangværende vedolizumab-behandling må eventuel fortsat behandling vurderes i det enkelte tilfælde. På nuværende tidspunkt er der utilstrækkelige data til at danne grundlag for generelle kliniske anbefalinger.

I brystmælk kan der måles mindre end 1/170 af Vedolizumabs serum-koncentration.<sup>63,64</sup> Den maksimale Vedolizumab koncentration barnet kan blive eksponeret for svarer til 0,048 mg pr. kilo kropsvægt pr. dag.<sup>63</sup>

### **Kan ustekinumab anvendes under en graviditet og i ammeperioden?**

Ustekinumab er et humant monoklonalt antistof, som binder sig til og blokerer p40 subenheden på cytokin IL-12 og IL-23. Der foreligger to kasuistikker omhandlende ustekinumab-behandling under hele graviditeten hos kvinder med Crohns sygdom. Dertil kommer seks andre kasuistikker, hvor kvinder har været behandlet med ustekinumab for psoriasis. Sidste ustekinumab behandling blev administreret i graviditetsuge 6-32.<sup>50,51</sup>

I brystmælk kan der måles lave koncentrationer af ustekinumab.<sup>62</sup>

### **Kliniske anbefalinger**

Data vedrørende natalizumab er ikke tilstrækkelige til at danne grundlag for kliniske anbefalinger i forbindelse med amning (4, C).

Vedolizumab og ustekinumab kan anvendes i ammeperioden (2a, B).

### **Vaccination af børn eksponeret for biologisk medicin under graviditeten**

I et studie blandt 17 børn eksponeret for anti-TNF under graviditeten, var der i alle tilfælde normalt antistof respons efter vaccination.<sup>52</sup> Vaccination med svækket levende vaccine er kontraindiceret det første leveår. Dette understreges af et fatalt tilfælde efter administration af BCG-vaccinen hos et 4½ måned gammelt barn, som havde været eksponeret for infliximab under

hele graviditeten.<sup>53</sup> I et andet studie fandt man kun hudirritation efter BCG-vaccine administreret hos 15 børn under en uge efter fødslen.<sup>52</sup>

Den første svækkede levende vaccine i det danske børnevaccinationsprogram gives, når barnet er 15 måneder. Således kan børn eksponeret for biologisk medicin følge det danske børnevaccinationsprogram. I tilfælde af at det er nødvendigt at give en svækket levende vaccine inden barnet er fyldt 12 måneder, anbefales det, at serum-koncentrationen af det pågældende biologiske lægemiddel måles.<sup>54</sup> Såfremt der ikke er nogen målelig koncentration kan vaccinen gives.

### **Kan metronidazol og ciprofloxacin anvendes under graviditet og i ammeperioden?**

#### **Metronidazol**

2 metaanalyser og et prospektivt kontrolleret kohorte studie (n=228; 86 % eksponeret i 1. trimester) har ikke kunnet vise forøget forekomst af misdannelser i den eksponerede gruppe.<sup>13</sup> I en amerikansk undersøgelse af 348 kvinder eksponeret for metronidazol i første trimester fandtes ingen overhyppighed af misdannelser sammenlignet med ikke eksponerede: OR 0,86 (95 % CI: 0,30-2,45). Hos 553 kvinder eksponeret i 2. og 3. trimester fandtes ingen øget risiko for for tidlig fødsel: OR 1,02 (95 % CI 0,30-2,45) eller lav fødselsvægt: OR 1.05 (95 % CI: 0,77-14,3) Alle kvinder er registreret behandlet i en uge.<sup>55</sup>

Det synes således sikkert at anvende metronidazol i kure på op til 1 uges varighed, mens der ikke eksisterer data på længere behandlingsvarighed.

Metronidazol udskilles i modermælken. Effekten på børn er uvis. Ekspositionen er < 10 % af rekommanderet dosis for behandling af infektioner hos børn.<sup>13</sup>

#### **Ciprofloxacin**

Der er påvist tegn på bruskegeneration i dyreforsøg, men ikke hos mennesker.<sup>56</sup> En metaanalyse af 5 studier viser ingen øget forekomst af misdannelser OR 1,05 (95 % SI, 0,9-1,22), for for tidlig fødsel OR 1,15 (95 % SI, 0,69-1,91) eller lav fødselsvægt: OR 0,73, 95 % SI, 0,30-1,79) efter eksponering for quinoloner i 1. trimester (984 eksponerede).<sup>56</sup> Om end der er demonstreret ciprofloxacin udskillelse i modermælken<sup>57</sup>, har en metaanalyse af ciprofloxacin eksponerede børn vist en beskedent hyppighed af muskuloskeletale bivirkninger på 1.6 % (SI 0,9-2,6), og forandringerne var reversible. Hos gruppen af 389 nyfødte fandtes ingen forandringer. Der foreligger ingen oplysninger om varighed af behandlingerne.<sup>58</sup> Der anbefales tilbageholdenhed med amning under ciprofloxacin behandling på grund af manglende ekspositionsdata via modermælken.<sup>2</sup>

#### **Kliniske anbefalinger**

Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes i korte kure under graviditet.(3b, B)

Metronidazol og ciprofloxacin i korte kure kan anvendes i ammeperioden. (3b, C )

### **Kan ciclosporin anvendes under graviditet og i ammeperioden?**

Der foreligger en metaanalyse af 15 observationelle undersøgelser af i alt 410 patienter, som har fået ciclosporin under graviditeten. Der blev ikke fundet signifikant flere misdannelser. De fleste patienter var transplanterede.<sup>59</sup> IBD patienter behandlet med ciclosporin under graviditeten er kun beskrevet som kasuistiske meddelelser.<sup>13,60</sup>

Ganske få data er tilgængelige om ciclosporin og amning, og der er målt ganske høje serumværdier hos enkelte spædbørn, hvorfor amning må frarådes.<sup>61</sup>

#### **Kliniske anbefalinger**

Det er uvist om ciclosporin-behandling kan anvendes ved svær aktiv colitis i graviditeten, idet data er få. (4, C)

Behandling i ammeperioden frarådes. (3, B)



## Litteratursøgning og referencer

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.06.2018. Søgning i PubMed og The Cochrane Library. Søgeord: Inflammatory bowel disease, pregnancy, thiopurines, glucocorticoids, 5-ASA, infliximab, adalimumab, natalizuman, vedolizumab, methotrexate, ustekinumab, medical treatment, guidelines, antibiotics, outcome

## Referencer

1. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150:734–757e1.
2. Woude CJ van der, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns. Colitis*. 2014:1–18.
3. Gaidos JKJ, Kane S V. Managing IBD Therapies in Pregnancy. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2017;15:71–83.
4. Mahadevan U, McConnell R A., Chambers C. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152:451–462.
5. Nielsen MJ, Nørgaard M, Holland-Fisher P, et al. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010;32:49–58.
6. Fonager K., Sørensen HT, et al. Pregnancy Outcome for Women With Crohn ' s Disease : A Follow-up Study Based on Linkage Between National Registries. *Science*. 1998;93:0–4.
7. Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, et al. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: A nationwide danish cohort study. *Am. J. Gastroenterol*. 2000;95:3165–3170.
8. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm. Bowel Dis*. 2011;17:795–801.
9. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod. Toxicol*. 2008;25:271–275.
10. 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;146:76–84.
11. Citrin OD, Park YHW a, Veerasuntharam G, et al. The Safety of Mesalamine in Human Pregnancy : 1998:23–28.
12. Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut*. 2003;52:243–7.
13. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm. Bowel Dis*. 2008;14:1736–1750.

14. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994;73:399–402.
15. Bay Bjørn A-M, 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. *Am. J. Ther.* 2014;21:73–80.
16. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Can. Med. Assoc. J.* 2011;183:796–804.
17. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:324–328.
18. Öst L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J. Pediatr.* 1985;106:1008–1011.
19. Fält A, Bengtsson T, Kennedy BM, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120:798–802.
20. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;115:1100–6.
21. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 2009;85:647–654.
22. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The Effect on the Fetus of Medications Used to Treat Pregnant Inflammatory Bowel-Disease Patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:656–661.
23. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990;99:443–6.
24. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011;60:198–203.
25. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.* 2007;79:696–701.
26. Nørgård B, Pedersen L, Christensen L a, et al. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:1406–13.
27. Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: A population-based cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:827–834.
28. 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. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19:15–22.

29. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of Thiopurines and Anti-TNF-alpha Drugs During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am.J.Gastroenterol.* 2013;108:433–440.
30. Meij TGJ De, Jharap B, Kneepkens CMF, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:38–43.
31. Christensen LA., Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;28:1209–1213.
32. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology.* 2016;151:110–119.
33. Vestergaard T, Kammerlander H, Brock B, et al. Immunoglobulin and Infliximab concentrations in dichorionic twins exposed to Infliximab in utero. *J. Crohn's Colitis.* 2017:1–2.
34. Mahadevan, U; Martin, CF Sandler, R; Kane, S; Dubinsky, M; Lewis, JD; Sandborn, W; Sands B. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2016;138:s149.
35. Bröms G, Granath F, Ekbom A, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14:234–241.e5.
36. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010;16:881–895.
37. Diana L. Johnson, Kenneth L. Jones, Christina D. Chambers ES. Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Adalimumab: the OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Gastroenterology.* 2009;136:A–27.
38. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:214–23; quiz 224.
39. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: Use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;27:885–894.
40. Kane S, Ford J, Cohen R, et al. Absence of Infliximab in Infants and Breast Milk From Nursing Mothers Receiving Therapy for Crohn's Disease Before and After Delivery. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009;43:613–616.
41. Katz JA., Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:2385–2392.

42. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:621–630.
43. Lima A de, Zelinkova Z, Ent C van der, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut.* 2016;65:1261–8.
44. Seirafi M, Vroey B de, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;40:363–373.
45. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:286–92; quiz e24.
46. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis.* 2011;5:555–8.
47. Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J, et al. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis.* 2014;8:175–176.
48. Julsgaard M, Kjeldsen J, Baumgart DC. Vedolizumab safety in pregnancy and newborn outcomes. *Gut.* 2017:gutjnl–2016–313444.
49. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45:941–950.
50. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017;42:234–236.
51. Galli-Novak E, Mook S-C, Büning J, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30:e191–e192.
52. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:495–501.
53. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J. Crohn's Colitis.* 2010;4:603–605.
54. Julsgaard M, Hvas CL, Christensen LA, et al. Reply. *Gastroenterology.* 2016;151:1250–1251.
55. Koss CA., Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56:4800–4805.
56. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, et al. The safety of quinolones-A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009;143:75–78.

57. Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin. Pharm.* 1992;11:352–4.
58. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, et al. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2011;96:874–80.
59. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71:1051–1055.
60. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:1044–1048.
61. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation.* 2003;75:2144–6.
62. 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.
63. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, et al. Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2018;154:752-4.
64. Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, et al. Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:120-3.