

## Biological medicine and pregnancy: Clinical recommendations

DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology)

Approved on January 2018 by the participants at the yearly obstetric guideline meeting in DSOG

English summary (page 2-3)

Danish version (4-53)

## TNF inhibitors

Rekommandations	Level of evidence	Recommendation
Anti-TNF $\alpha$ of the type infliximab, adalimumab, etanercept and certolizumab can all be used during pregnancy. Only certolizumab crosses the placenta passively and therefore has an advantage in pregnancy. Due to lack of data golimumab is not recommended.	2a	B
Usually it is recommended to stop treatment at gestational week 30. However, there is no evidence that treatment after week 30 is associated with increased risk for the mother or the child. Therefore, if needed anti-TNF $\alpha$ can be continued in pregnancy if the pregnant woman has a high risk of severe relapse.	2a	B
Anti-TNF $\alpha$ can be used during breast feeding. Concentration in breast milk is low and there is no report of side effects for the lactating baby.	2	B
It is recommended not to use live attenuated vaccinations to children during the first year of life when the mother has been treated with anti-TNF $\alpha$ during pregnancy or until anti-TNF $\alpha$ no longer is detectable in the child. The children can follow the Danish vaccination program, since live attenuated vaccination is given at the age of 15 months. For certolizumab live attenuated vaccination can be used after 5 months of age.	3b	D

## Monoclonal antibodies in cancer

Rekommandations	Level of evidence	Recommendation
<b>Rituximab</b> is recommended to be discontinued before pregnancy. There are no reports of congenital anomalies. If treatment is considered necessary, it can be used during 1 <sup>st</sup> trimester.	4	C
Breastfeeding during <b>Rituximab</b> treatment is not recommended due to lack of data (category C Janusinfo). However, the excretion in breast milk is reported very low (240 times lower than in the mother).	4	C

Children exposed to <b>Rituximab</b> in utero before gestational week 22 can be vaccinated, including live attenuated vaccines. Children exposed in utero after week 22 can also receive vaccines, but not live attenuated vaccines before 6 months of age.	<b>3b</b>	<b>C</b>
<b>Trastuzumab</b> treatment should be discontinued before pregnancy.	<b>4</b>	<b>D</b>
There are no reports of congenital anomalies when treated with <b>Trastuzumab</b> during pregnancy.	<b>3b</b>	<b>C</b>
When it is considered necessary to treat with <b>Trastuzumab</b> it is recommended to treat in the 1 <sup>st</sup> trimester and for a maximum length of one trimester.	<b>3b</b>	<b>C</b>
Breastfeeding is not recommended during <b>Trastuzumab</b> treatment.	<b>5</b>	<b>D</b>

### Interleukin inhibitors

<b>Rekommandations</b>	<b>Level of evidence</b>	<b>Recommendation</b>
None of the interleukin inhibitors are recommend to be used during pregnancy.	<b>5</b>	<b>D</b>
There are no reports of congenital anomalies, neither in humans nor in animal studies.	<b>3</b>	<b>C</b>
Treatment with interleukin inhibitors is recommended to be discontinued from 9 weeks to 5 months before planning of pregnancy due to the long half-life of the drug.	<b>5</b>	<b>D</b>
In certain cases, <b>Anakinra</b> can be considered used during pregnancy if the conventional treatment cannot be tolerated.	<b>4</b>	<b>D</b>
Due to lack of data breastfeeding is not recommended during treatment with interleukin inhibitors.	<b>4</b>	<b>D</b>
Interleukin inhibitors are actively transported across placenta.		

# Biologisk medicin og Graviditet

## Forfattere:

Andersen Torvin Lise-Lotte	overlæge	Odense
Axelsson Bryde Paul	PhD stud	Hillerød
Holmskov Mathilde	Introlæge	Hjørring
Lindberg Jennifer	kursist	Ålborg
Nielsen Birgitte Bruun	Overlæge	Rigshospitalet
Pedersen Lars Henning	Overlæge	Aarhus
Scheller Madrid Nikolai	introlæge	Rigshospitalet
Storgaard Lone (Tovholder)	Overlæge	Rigshospitalet
Von der Maase Sarah	introlæge	Viborg

## Korrespondance:

Tovholder: Lone Storgaard [Lone.storgaard.01@regionh.dk](mailto:Lone.storgaard.01@regionh.dk)

## Status

Første udkast:

Diskuteret af Sandbjerg dato: 18.01.2018

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

## Externt review:

Guideline gennemgået af

## Indhold

Indledning.....	3
Evidens og resumé af kliniske rekommandationer: .....	3
Generelt om medicin i graviditeten .....	5
De enkelte lægemidler .....	6
Anti-TNF $\alpha$ .....	6
Monoklonale antistoffer.....	10
Interleukin hæmmer: .....	18
Andre faglige selskabers anbefalinger.....	34
Obstetrisk udkomme i de enkelte sygdomsgrupper .....	37
Appendiks .....	39
Tabel: summering af biologisk medicin og graviditet.....	39
Søgestreng eksempel for interleukin hæmmere:.....	46

### Definition:

Biologiske lægemidler er derivater af enten komplette eller del af immunoglobulin af typen IgG<sup>1</sup>. Den sidste gruppe kaldes også fusions proteiner. De biologiske lægemidler adskiller sig ved forskelle i struktur, halveringstid (9-23 dage) og i placenta passage<sup>2</sup>.

Der skelnes overordnet mellem TNF-hæmmere, interleukin hæmmer, monoklonale antistoffer og cytokiner.

### Indledning

Biologiske lægemidler blev fremstillet i 1990'erne og brugen samt udviklingen af disse lægemidler er siden blev udbredt. Lægemidlerne bruges især indenfor autoimmune sygdomme og visse cancer former, og har i mange tilfælde revolutioneret behandlingen af disse. Evidensen for brug af biologiske lægemidler under graviditet og amning er for flere præparater sparsom, og er i de fleste tilfælde udelukkende baseret på case baserede studier og dyrestudier. Dette afspejles i modstridende rekommandationer de faglige selskaber imellem og internationalt, hvor anbefalinger går fra udtalt forsigtighedsprincip med ophør af medicin op til ½ år inden graviditet til brug under graviditet. Trods sparsom evidens er det sandsynligt, at der vil være flere situationer, hvor gravide behandles med biologiske lægemidler og hvor en obstetrisk vurdering af risici vil være relevant.

Gruppen har valgt at gennemgå de enkelte typer af biologisk medicin opdelt efter promedicins klassificering, dvs. en gennemgang af TNF-hæmmere, monoklonale antistoffer, interleukin hæmmere og andre typer biologisk medicin. Guidelinen vil ikke gennemgå behandling af selve sygdommene under graviditet. Der henvises i stedet til de faglige selskaber.

### Evidens og resumé af kliniske rekommandationer:

#### TNF-hæmmer

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Anti-TNF $\alpha$ kan anvendes i graviditet. Pga. certolizumabs markant mindre transport over placenta kan dette medikament med fordel vælges. De øvrige præparater kan dog også anvendes.	2a	C
Den gængse anbefaling er at tilrettelægge behandlingen således, at sidste dosis gives inden GA 30. Der er imidlertid ikke evidens for at behandling senere i graviditeten er forbundet med risici for mor og barn. Ved behov kan anti-TNF $\alpha$ altså gives senere i graviditeten, da det må anses for mest fordelagtigt at hindre opblussen af sygdomsaktivitet.	2a	C
Anti-TNF $\alpha$ kan benyttes ved amning, da der ikke er fundet betydende koncentrationer i modermælk eller bivirkninger hos de ammede børn.	1c	C

Det anbefales at levende vacciner ikke gives til børn af anti-TNF $\alpha$ behandlede mødre i første leveår eller før anti-TNF $\alpha$ ikke længere kan måles i barnets blod. Børnene kan følge det øvrige vaccinationsprogram.	<b>3b</b>	<b>D</b>
--	-----------	----------

### Monoklonale antistoffer

Der findes kun rapporterede cases ved brug under graviditet for Rituximab og Trastuzumab.

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
<b>Rituximab</b> anbefales seponeret før graviditet. Ved brug under uerkendt graviditet, er der ikke rapporteret misdannelser. Såfremt behandling er påkrævet, kan det bruges i første trimester.	<b>4</b>	<b>B</b>
Amning under brug af <b>Rituximab</b> frarådes pga manglende erfaring (kategori C Janusinfo). Dog er udskillelsen i brystmælk meget lav. Der er påvist 240 gange lavere koncentration.	<b>5</b>	<b>C</b>
Børn der er eksponeret for <b>Rituximab</b> før 22. gestationsuge kan modtage vaccine, også levende. Eksponerede i 2. og 3. trimester kan vaccineres, men bør ikke have levende vacciner før 6 måneders alderen	<b>3b</b>	<b>C</b>
<b>Trastuzumab</b> bør seponeres før planlagt graviditet	<b>4</b>	<b>C</b>
Der er ikke beskrevet misdannelser ved brug af <b>Trastuzumab</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>
I de tilfælde hvor det er nødvendigt at behandle med <b>Trastuzumab</b> anbefales behandling i første trimester og kortvarigt, dvs i et trimester	<b>3b</b>	<b>D</b>
Amning frarådes under <b>Trastuzumab</b> behandling	<b>5</b>	<b>D</b>

### Interleukin hæmmer

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Ingen af interleukin hæmmerne anbefales brugt under graviditet	<b>5</b>	<b>C</b>
Der er ikke påvist misdannelser i hverken case reports eller idyrestudier	<b>4</b>	<b>C</b>
Det anbefales at ophøre med interleukin hæmmer fra 9 uger til 5 måneder før planlagt graviditet grundet den lange halveringstid.	<b>5</b>	<b>D</b>
<b>Anakinra</b> kan i særlige tilfælde overvejes anvendt, hvor anden konventionel behandling ikke tolereres.		

På grund af manglende erfaring anbefales ikke amning under brug af interleukin hæmmer		
Interleukin hæmmer passerer placenta aktivt		

## Generelt om medicin i graviditeten

Anvendelse af medicin i graviditeten kan teoretisk set føre til en række udfald, herunder spontan abort, misdannelser, dødfødsel, obstetriske komplikationer og påvirkning af barnet på kort eller lang sigt. Historisk set har der, bl.a. pga. thalidomid, været fokus på misdannelser, men for en række typer af medicin kan mere skjulte effekter være af betydning. For biologisk medicin burde der ideelt set foreligge studier om effekten på barnets immunsystem, udover afklaring af om de enkelte præparater øger risikoen for misdannelser. Det er dog langt fra tilfældet, og det er derfor afgørende at forsøge at få så meget information som muligt ud af den begrænsede tilgængelige mængde data.

For misdannelser generelt er der flere udfordringer, herunder bl.a. styrke, confounding by indication og selektionsproblemer.

Begrænset styrke er et problem, da både eksponering og udfald er sjældne. I det følgende vises en række styrke beregninger som illustration (alfa 5%, power 80%). Under antagelsen af et givent præparat øger risikoen for misdannelser generelt og at den underliggende risiko for misdannelser er 3% i baggrundsbefolkningen, vil registerstudier med N=150 og N=450 eksponerede have styrke til at undersøge hhv. en tredobling og fordobling (under rimelige antagelser). Ønsker man at undersøge sammenhænge med mere sjældne udfald vil det selvfølgelig kræve større studier; for hjertemisdannelser (baggrundsrisiko 0,8%) vil N=600 og N=1750 eksponerede have styrke til at undersøge hhv. en tredobling og fordobling. For meget sjældne udfald, f.eks. Ebsteins anomali (forekomst <1 pr 10.000) vil studier med hhv. N=6800 eksponerede have styrke til at undersøge hhv. en 10-dobling og en fordobling.

Den manglende styrke i de fleste studier om biologisk medicin vil føre til en overordnet risiko for at overse eventuelle risici. Modsat vil man i registerstudier have vanskeligt ved at korrigere for den øgede risiko, som grundsygdommen i sig selv giver (confounding by indication). Dette vil ofte føre til en overvurdering af risikoen ved medicinen.

For mange typer af medicin foreligger der primært data på misdannelser hos levendefødte børn. Da misdannelser eller skadesvirkninger kan føre til spontan eller provokeret abort (hvis skaden diagnosticeres prænatalt), vil man potentielt kunne overse sammenhænge mellem medicin og skader.

For de fleste typer af biologisk medicin, med særdeles begrænsede eller ingen data, vil den manglende styrke formodes at overskygge de potentielle problemer ved confounding by indication og for selektionsbias.

Ift. andre skadesvirkninger vil den teoretiske risiko for påvirkning af barnets immunsystem være afgørende. Der vil være en række metodemæssige udfordringer, herunder opfølgningstid, genetisk confounding, og tilfældige kasuistiske fund som ikke er udtryk for en kausal sammenhæng. Udfald kunne være øget risiko ved vaccination (som kasuistisk beskrevet), ændret risiko for infektioner



samt for autoimmune sygdomme. Der er helt utilstrækkelig data til at udtale sig om evt. risiko profil og man kan vælge en konservativ tilgang ud fra forsigtighedsbetragtninger.

Placenta fungerer som barriere ift. nogle typer af medicin (f.eks. heparin), men i mange tilfælde vil medicin i større eller mindre grad passerer placenta barrieren, enten passivt eller aktivt. For biologisk medicin formodes placenta aktivt at transportere medicinen til det føtale kredsløb.

Klassifikationen af medicin i graviditeten er ændret. Tidligere har man anvendt den tidligere udgave af den amerikanske FDA klassifikation, som gav et bogstav A til D eller X. FDA har ændret klassifikation til et narrativt resumé, som på mange måder svarer til traditionen i [medicin.dk](http://medicin.dk). På grund af den tilgængelige litteratur, vil der ofte være fokus på misdannelser. en målet er en bred beskrivelse af udfald (også ift. prækonceptionel rådgivning). Resultater fra dyreforsøg indgår i en række mere detaljerede opgørelse, f.eks. Briggs, og vil kunne bruges i vurdering af specielt medicin, hvor der helt mangler humane data.

## De enkelte lægemidler

### Anti-TNF $\alpha$ (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Eterncept, Certolizumab pegol)

#### Indikation

- Inflammatoriske sygdomme <sup>1</sup>: Akut svær colitis ulcerosa, kronisk aktiv colitis ulcerosa, der ikke kan kontrolleres med immunosuppresiv behandling og kirurgi ikke foretrækkes. Morbus crohn, hvor konventionel behandling og immunmodulerende behandling ikke er tilstrækkelig, fistulerende Morbus chron
- Reumatologiske sygdomme : reumatoid arthritis, hvor konventionel behandling ikke er tilstrækkelig, spondylartritis, psoriasisarthritis, juvenil idiopatisk arthritis
- Dermatologiske sygdomme: Moderat til svær psoriasis

#### Virkningsmekanisme

Tumor-nekrose-faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) er et cytokin, der produceres af T-celler og makrofager. Øget produktion af cytokinet spiller en vigtig rolle i det inflammatoriske respons ved autoimmune sygdomme. Øget forekomst af TNF- $\alpha$  er desuden associeret med spontan abort, intrauterin fosterdød, præeklampsi og præterm fødsel <sup>2</sup>. Anti-TNF $\alpha$  er monoklonale antistoffer, der binder sig til TNF $\alpha$  og blokerer dennes virkning.

#### Passage af placenta

Anti-TNF $\alpha$  er antistoffer af typen IgG og passerer derfor placenta. Placentapassagen foregår dels ved passiv transport dels ved aktiv transport via binding til den neonatale Fc-receptor (FcRn).

Denne receptor bliver aktiv omkring 13. gestationsuge. Infliximab, adalimumab, golimumab har en intakt Fc-del og binder sig derfor til FcRn, hvorved der sker en aktiv transport over placenta. Certolizumab pegol har ikke en Fc-del og transporteres derfor kun passivt over placenta<sup>3</sup>. Mahadevan et. al finder signifikant højere niveauer af både infliximab (sidste dosis gennemsnitligt 35 dage før fødsel) og adalimumab (sidste dosis gennemsnitligt 38 dage før fødsel) hos nyfødte og i blod fra navlesnoren sammenlignet med niveauet i moderens blod<sup>4</sup>. Medianniveauet i blod fra navlesnoren var på 160% hhv. 153% af værdien i moderens blod. Niveauet af certolizumab pegol var derimod kun 3,9% af niveauet i moderens blod (sidste dosis gennemsnitligt 19 dage for fødsel). De finder desuden at anti-TNF $\alpha$  kan detekteres i barnets blod i op til 6 måneder efter fødslen, men ikke derefter. Et studie af 31 gravide i behandling med enten infliximab eller adalimumab finder, at der kan detekteres anti-TNF $\alpha$  hos barnet selv ved sidste dosis givet 10 uger før fødsel<sup>5</sup>. Hos Julsgaard et al. ses et lignende billede, hvor infliximab og adalimumab kan spores i barnets blod op til 12 måneder efter fødslen, men ikke efterfølgende og hvor koncentrationen af medikamentet i navlesnorsblod er signifikant højere end i moderens blod ved fødslen<sup>6</sup>. Infliximab udskilles signifikant langsommere end adalimumab. Der findes ikke en øget forekomst af infektioner hos børnene i 1. leveår ved monoterapi, mens der ses en 2,7 gange større risiko for infektioner hos børn af mødre i kombinationsterapi (anti-TNF $\alpha$  og thiopurine).

#### *Obstetriske komplikationer ved anti-TNF $\alpha$ under graviditet:*

De seneste år er der lavet adskillige reviews, der søger at belyse evt. komplikationer ved brug af anti-TNF $\alpha$  i graviditet og i forbindelse med amning. Fælles for disse reviews er, at de primært bygger på retrospektive kohorte-studier og case-kontrol studier. Der findes meget få randomiserede, kontrollerede studier om emnet. Der findes enkelte studier på de enkelte medikamenter, men størstedelen ser på behandling med anti-TNF $\alpha$  generelt.

**Infliximab:** Lichenstein et al. evaluerer 66 graviditeter hos patienter med morbus Crohn, 36 af disse er i behandling med infliximab. Der ses ingen forskel i antallet af spontane aborter eller neonatale komplikationer hos de infliximab-eksponerede sammenlignet med de der ikke var eksponeret. Der blev heller ikke fundet misdannelser hos børnene<sup>7</sup>.

**Adalimumab:** Et prospektivt kohortestudie sammenligner 70 kvinder med reumatoid arthritis der behandles med adalimumab under graviditeten (43% gennem hele graviditeten) med sygdomsmatchedede kvinder uden anti-TNF $\alpha$  behandling, samt en rask kontrol gruppe. Der fandtes ingen signifikant forskel i misdannelser hos børnene, ej heller præterm fødsel eller børn der var SGA<sup>8</sup>. Jurgens et al. finder i et review ikke evidens for, at der er en øget forekomst af misdannelser hos børn af kvinder eksponeret for adalimumab under graviditeten<sup>9</sup>.

**Certolizumab:** Clowse et al. har undersøgt The UCB Pharma Safety database for graviditeter og graviditetsudkomme ved eksponering til certolizumab under graviditeten<sup>10</sup>. Resultaterne er både retrospektive og prospektive. Af 339 graviditeter hvor kvinden var i behandling med certolizumab kendtes graviditetsudkomme. Der blev ikke fundet højere forekomst af spontane aborter,

misdannelser, neonatale eller maternelle komplikationer end i baggrundbefolkningen. Studiet er dog begrænset af rapporterings bias, særligt for de retrospektive resultater.

I 2016 blev resultaterne fra en EULAR (European League Against Rheumatism) task force publiceret. Arbejdsgruppen bestod af 20 personer fra forskellige specialer fordelt på 10 forskellige lande i Europa og USA. Arbejdet består af et review af litteratur, der omhandler brugen af antireumatiske lægemidler under graviditet <sup>11</sup>. Hvad angår anti-TNF $\alpha$  baserer gruppens resultater sig på data fra i alt 2492 graviditeter (for alle typer af anti-TNF $\alpha$ , inkl. studier der ikke differentierer mellem de enkelte).

Gruppen ser på udkomme i form af aborter og misdannelser. Der findes ingen signifikant forskel i aborter og misdannelser hos de anti-TNF $\alpha$  eksponerede sammenlignet med kontroller i nogle af studierne. I et studie, der evaluerer adalimumab, ses flere misdannelser i anti-TNF $\alpha$  gruppen – denne forskel ses dog ikke ved sammenligning med syge kontroller.

#### *Anbefalet behandlingsregime*

Pga. den transplacentære transport af anti-TNF $\alpha$  har anbefalingen generelt været, at infliximab og adalimumab skulle pauseres senest i GA 30, da den aktive transport intensiveres sidst i graviditeten. Anbefalingen har dog primært bygget på et forsigtighedsprincip og den teoretiske mulighed for neonatal immunsuppression. Det har også været anbefalet at bruge certolizumab pegol hos gravide da dette medikament ikke transporteres aktivt over placenta. Der kan dog forekomme situationer, hvor behandling med anti-TNF $\alpha$  skal fortsætte gennem hele graviditeten for at undgå opblussen i sygdommen og de deraf følgende risici.

Et retrospektivt kohortestudie har undersøgt neonatalt udkomme i form af lav fødselsvægt og præterm fødsel hos kvinder med moderat til svær IBD behandlet med anti-TNF $\alpha$  i 3. trimester sammenlignet med kvinder hvor behandlingen blev pauseret senest i GA 27+6 <sup>12</sup>. Studiet inkluderede 219 kvinder hvoraf 113 fortsatte med anti-TNF $\alpha$  hele graviditeten. Der blev hverken fundet signifikant forskel på den mediane fødselsvægt eller gestationsalderen i de to grupper.

#### *Amning*

EULAR arbejdsgruppen<sup>13</sup> har ligeledes fundet litteratur angående anti-TNF $\alpha$  og amning. Der findes ikke megen litteratur på området. Gruppens resultater bygger på 47 cases hvoraf hovedparten (25) behandles med infliximab. Der findes udelukkende meget lave doser af anti-TNF $\alpha$  i mødrenes brystmælk, og der findes ingen bivirkninger hos de ammede børn.

#### *Spædbarnsperioden (inkl. vacciner).*

Der findes en enkelt kasuistik om død pga. dissemineret BCG i 4,5 måneders alderen efter vaccination med BCG (levende vaccine) i 3 måneders alderen <sup>13</sup>. Denne kasuistik samt den tidligere anførte detektion af anti-TNF $\alpha$  i barnets blod i op til et år efter fødslen og deraf teoretisk mulighed for nedsat immunforsvar er baggrunden for, at det anbefales at børn af mødre behandlet med anti-TNF $\alpha$  ikke vaccineres med levende vacciner i første leveår, eller indtil anti-TNF $\alpha$  ikke længere kan måles i barnets blod. Der er ikke rapporteret komplikationer i forbindelse med andre vacciner.

I PIANO-studiet refereret i et review af Calligaro et al. fra 2014 fandtes en signifikant øget risiko for infektioner i de første 12 levemåneder hos børn af mødre i kombinationsbehandling med thiopurine (azathioprin) og infliximab eller adalimumab<sup>14</sup>. Dette var ikke gældende ved kombinationer af thiopurine og certolizumab pegol.

I PIANO studiet blev ikke fundet forskel i længde, vægt og udvikling i første leveår hos anti-TNF $\alpha$  eksponerede børn.<sup>4</sup>

#### Referencer:

1. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup J, Fallingborg J, Hvas C. Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler, dansk selskab for gastroenterologi og hepatologi:Www.dsgb.dk/images/guidelines/pdfversion/guideline\_biologiskbeh.pdf. . Updated 2013.
2. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llorba E, Gris JM. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: Focus on biologics. an updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):40-53.
3. McConnell RA, Mahadevan U. Use of immunomodulators and biologics before, during, and after pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):213-223.
4. 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(3):286-92; quiz e24.
5. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):318-321.
6. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-119.
7. 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(5):621-630.
8. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):376-386.
9. Jurgens M, Brand S, Filik L, et al. Safety of adalimumab in crohn's disease during pregnancy: Case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(10):1634-1636.
10. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2270-2278.
11. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.

12. Kammerlander H, Nielsen J, Knudsen T, Kjeldsen J, Friedman S, Norgard BM. Anti-TNF-alpha use during the third trimester of pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease and the risk of preterm birth and low birth weight. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):1916-1923.
13. 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. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-605.
14. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo*. 2015;66(4):304-317.

### Monoklonale antistoffer:

(Rituximab, Trastuzumab, Cetuximab, Bevacimab, Panitumumab, Catumaxomab, Ofatumumab, Ipilimumab, Brentuximab vedotin, Pertuzumab, Trastuzumab emstansin, Obinutuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Blinatumomab, Ramucirumab, Elotuzumab, Daratumumab)

Monoklonale antistoffer er antineoplastiske antistoffer der er rette mod antigener på tumor celler, vaskulære celler relateret til tumor celler eller på immunceller <sup>1</sup>. De fleste monoklonale antistoffer af typen IgG1

### Virkningsmekanisme

IgG har 4 subklasser, hvor IgG1 passerer placenta bedst og aktivt, således passerer IgG1>IgG4>IgG3>IgG2 <sup>2</sup>. IgG transporteres aktivt over placenta, processen initieres ved binding af Fc delen af IgG til Fc receptorer på syncytiotrophoblasten. Fc receptorer er ikke tilstede før 14. graviditetsuge. Den aktive transport betyder, at fostret kan opnå koncentrationer højere end hos moderen, og i uge 26 ses koncentrationer hos fostret sv til moderens <sup>3</sup>. Immunoglobuliner har en længere halveringstid hos nyfødte på op til 6 måneder.

### Indikationer

De fleste monoklonale antistoffer bruges ved behandling af lymfomer, leukæmier, svær aktiv rheumatoid arthrit, myastenia gravis der er behandlingsrefraktær overfor anden immunterapi, HER2 pos mamma cancer, visse former for colon og lunge cancer, metastatisk malignt melanom, renal celle cancer, tuba, ovarie og peritoneal cancer.

### De enkelte stoffer:

#### Rituximab (RTX) : 250 søgninger 51 udvalgte,

*Indikation:* follikulært lymfom stadium III-IV, diffust storcellet B-cellelymfom, kronisk lymfatisk leukæmi, svær aktiv rheumatoid arthrit, der ikke responderer på TNFi behandling, granulomatose, Myastenia gravis ved behandlingsrefraktær overfor andre immunterapi.

*Virkningsmekanisme:* kimært monoklonalt antistof af typen IgG1, der er målrettet mod overflade antigen CD20 på B-lymfocytter. Bindingen medfører et hurtigt fald i cirkulerende CD20-B celler.

Behandling består oftest i 4 ugentlige infusioner ved maligne sygdomme og 2 infusioner med 14 dages mellemrum ved rheumatoid arthrit. Halveringstiden er 9-32 dage <sup>1</sup>

*Passage af placenta:* RTX indeholder IgG1k, der aktiv krydser placenta. I 26. graviditetsuge findes koncentrationen af RTX svarende til den materielle koncentrationer. Maximum placenta passage ses i de sidste 4 uger af graviditeten, hvor føtale koncentrationer ofte overstiger materielle værdier <sup>4</sup>.

Forsøg blandt aber viste at det krydsede placenta barrieren og medførte et dosis afhængigt fald i B-celler og immun suppression. Dette var reversibelt og ved 6 måneders alderen var niveauet normalt. Der var ingen teratogen effekt. Da RTX's virkningsmekanisme er netop på CD20+ B-celler der supprimeres eller helt forsvinder under behandling er hoved bekymringen perinatal og neonatal immunosuppression og dermed infektion <sup>5</sup>.

*Obstetriske komplikationer:* FDA (American Food and Drug Administration) kategoriserer RTX til C, dvs dyrestudier har vist en negativ effekt på fostre og der er ingen vel kontrollerede studier blandt mennesker, men stoffets potentielle effekt på sygdom kan overstige de potentielle skadelige effekter på fosteret <sup>4</sup>.

I et studie fra 2011 rapporteredes fra *The Rituximab global drug safety database*. I 153 graviditeter kendte man udkomme <sup>4</sup>. Indikation for brug af RTX var svært syge kvinder med lymfom, autoimmune cytopenier, ITP og TTP samt andre svært syge autoimmune sygdomme. Næsten alle casene var confounded af brug af andre potentielt teratogene farmaka og den underliggende sygdom. Ud af de 153 graviditeter resulterede 90 i levende fødsler og resten endte i spontane og inducerede aborter. Af de levende var 22 født præmaturo, en neonatal død, 11 nyfødte havde hæmatologiske abnormiteter, 2 malformationer (klumpfod, hjertemalformation), svarende til baggrundsbeholdningen. De hæmatologiske abnormiteter var cytopenier, som var forbigående og blev normaliseret indenfor uger til måneder. 3 cases havde oplysninger om RTX koncentrationer både i navlesnorsblod og hos den nyfødte, hvor man fandt umålelige B-celle niveau hos barnet. RTX var da givet under 12 uger før fødslen. I 2 af cases var RTX administreret under 5 uger før fødslen, hvor man fandt højeste koncentrationer af RTX. Der var ikke rapporteret infektiøse komplikationer.

I EULAR (European League Against Rheumatism) fra 2017 konkluderes, at der ikke er evidens for, at RTX brugt tidligt i graviditeten, dvs første trimester, medfører misdannelser. Senere anvendelse kan forvolde B celle mangel og muligvis peni <sup>6</sup>

I et nyere review fra 2016 beskrives 15 cases med in utero RTX eksponering <sup>2</sup>. Alder ved follow up spænder mellem 6 til 26 måneder. Man fandt ikke nogen infektiøse komplikationer eller abnormiteter og alle børnene havde normal vækst og udvikling.

I et ekspert review af Østensen M fra 2017, beskriver hun de 3 cases fra Rituximab global drug safety database en opkoncentrering af RTX hos barnet med en mean infant:maternal niveau på 1,2 <sup>7</sup>. RTX taget op til konception og i første trimester var ikke associeret med skadelig effekt på børnene <sup>7</sup>. Langtidseffekt af RTX af B celle mangel hos den nyfødte er ikke kendt. Forfatteren konkluderer at data er for sparsomme og insufficiante til, at man kan sige det er sikkert i

graviditeten og anbefaler seponering inden graviditet. Dog i de cases hvor den gravide ikke kan behandles sikkert uden RTX, kan det overvejes at fortsætte behandlingen.

#### *Vaccinationer:*

Ling and Koren beskriver udfordringer ved vaccinationer af børn, der er eksponeret for biologisk medicin i fostertilværelsen. RTX passer aktivt placenta pga IgG1 delen. Der er fundet høje koncentrationer af RTX i navlesnorsblod hos et barn der var eksponeret 4 uger inden fødslen. Ligeledes er niveauer af RTX fundet 150% og 30% af moderens koncentration hos nyfødte eksponeret i 25 hhv 34 GA<sup>2</sup>. Der beskrevet 6 cases, hvor 4 af børnene fik målt immun respons for vaccinerne difteri, tetanus, pertussis, Hib, polio og hepatitis. Alle antistof niveauer var beskyttende med undtagelse af et, hvor der var lav immunitet for difteri. Moderen havde fået RTX på konceptions tidspunktet<sup>2</sup>. Generelt anbefales, at der ikke gives levende svækket vaccine de første 6 mdr.

EULAR task force konkluderer, at børn der er eksponeret for biologisk medicin før 22. gestationsuge kan modtage vacciner også levende, hvorimod eksponering senere dvs sent i 2. trimester og 3. trimester, kan vaccineres men bør ikke have levende vacciner før 6 måneders alderen<sup>6</sup>

*Amning:* Brystmælk indeholder hovedsagelig IgA og transport af IgG er begrænset. I dyrestudier har koncentrationen af RTX været 0,19 til 0,26% af maternelle koncentrationer. Måling af RTX i brystmælk er beskrevet i en case, hvor man fandt 240 gange lavere koncentration i brystmælk ift maternelle koncentrationer<sup>8</sup>.

#### **Trastuzumab (Herceptin®)**

Søgning 52 resultater. Case reports og reviews af litteraturen, de nyeste reviews blev udvalgt, som dækkede de nævnte case reports.

*Indikationer:* HER2 positiv mamma cancer. Må ikke bruges under graviditet. Bruges sammen med kemoterapi.

*Virkningsmekanisme:* IgG1 antistof målrettet mod HER2 receptor, som findes i 20% af mamma cancer. Trastuzumab giver ikke amenorre og ikke planlagt graviditet forekommer.

*Placenta passage:* Passerer placenta, da det er et IgG1 antistof. Således lave koncentrationer i første trimester og høje koncentrationer fra midt 2. trimester<sup>9</sup>

*Obstetriske komplikationer:* FDA (Food and Drug Administration) kategoriserer Trastuzumab til B. I dyreforsøg med aber vist ingen skadelige effekt på fostret<sup>10</sup>.

I et review fra 2012 finder man i 17 artikler, med i alt 18 graviditeter med 19 børn, hvor mødrene indtog Trastuzumab under graviditeten<sup>10</sup>. Oligo/anhydramnios fandtes i 61,1% af alle cases. De børn, der udelukkende var eksponeret i første trimester, var alle raske. I 52% af cases var børnene raske ved fødslen (10 ud af 19), hos resten fandt man forbigående respiratoriske problemer (1

case), lungesygdom og nyre problemer. Oligohydramnios/anhydramnios var mest udtalt ved eksponering i 2. og 3. trimester (73,3%).

I et review fra 2010, finder Azim og Peccatori 15 cases, hvor Trastuzumab er taget under graviditet, lignende resultater<sup>3</sup>. Oligohydramnios ses hos mere en 50% af de eksponerede. HER2 receptorer findes på de føtale nyrer og disse spiller en rolle for amnion væske produktion. Ud af de 8 cases med oligohydramnios døde 4 børn sekundært til præmatur forløsning, kompliceret af respiratorisk og nyresvigt. Oligohydramnios ser ud til at være reversibelt, således oplevede man normalisering ved ophør af trastuzumab. I de fleste af casene var indtagelsen af stoffet sket i første trimester og på trods af dette var der ikke rapporteret misdannelser. Der var follow-up på et enkelt barn op til 5 år, hvor moderen havde taget trastuzumab i hele graviditeten. Ingen misdannelser var observeret. Forfatteren anbefaler, at afvente trastuzumab behandling til efter fødslen og i de cases hvor det er nødvendigt, da højst behandling i et trimester under nøje overvågning af fostervandsmængden<sup>3</sup>.

I HERA trial, randomiseres mamma cancer patienter til enten 1 eller 2 års behandling med Trastuzumab. Der indhentes oplysning prospektivt vedrørende graviditet. Data opdeltes i 3 kategorier: graviditet under og op til 3 måneder efter ophør af medicin, graviditet 3 måneder efter ophør og graviditet hvor der ikke er indtaget trastuzumab. I den første gruppe var der 16 graviditeter og ingen misdannelser blev rapporteret ej heller oligohydramnios<sup>9</sup>. Dette skyldes formentlig ophør af trastuzumab ved erkendt graviditet, hvor de fleste af casene var i første trimester, således kortvarig eksponering, samt et tidspunkt hvor overførelsen til foster er minimal.

### *Amning*

Der foreligger ingen information, amning må derfor frarådes.

### **Øvrige monoklonale antistoffer:**

Der er ikke rapporteret cases ved brug under graviditet og amning.

### ***Stofferne frarådes til brug under graviditet. Stofferne gennemgås kort.***

#### **Bevacimab**

*Virkningsmekanisme:* monklonale antistoffer målrettet mod VEGF-receptor (Vacular Endothelian Growth Factor receptor), som regulerer det kardiovaskulære system. I dyreforsøg ses påvirkning af corpus luteum med fører spontan abort. Angiogenesis påvirkes i sådan en grad, at det sammenlignes med thaladomid.

*Indikationer:* colon cancer, metastisk mamma cancer, ikke-små cellet lunge cancer, renal celle cancer, ovarie, tuba og peritoneal cancer.

Ingen cases rapporterer med brug af Bevacimab under graviditet

**Panitumumab** og **Cetuximab**, begge EGF-receptor inhibitors, begge bruges primært ved colon cancer, har i dyrestudier vist øget risiko for spontan abort<sup>3</sup>.



## **Catumavomab og Ofatumumab**

*Indikationer:* CLL

Ingen case reports ved brug under graviditet

## **Ipilimumab**

*Virkningsmekanisme:* blokerer inhibitionen af T-celle aktivering, hvilket medfører en kraftig aktivering af T-celle respons.

*Indikationer:* inoperabel og metastatisk melanom

Der er ikke rapporteret brug under graviditet. I dyreforsøg hos gravide aber fandt man dosisafhængig øget spontan abort, intrauterin fosterdød og præmatur fødsel <sup>11</sup>. Mortalitetsraten var øget i afkommet, samt en mulig association med urogenitale misdannelser.

FDA kategoriseret til C

### *Amning*

I en case report fra 2014, hvor en kvinde fik metastatisk malignt melanom under graviditeten, fik behandling med Ipilimumab efter fødslen. Hun ville amme og under den 12 uger lange behandling malkede hun ud. Man målte niveauet af Ipilimumab i brystmælken og fandt at udskillelsen af stoffet i mælken var meget lavere end serum værdi niveauer <sup>12</sup>. Ipilimumab blev givet med 3 ugers mellemrum i alt 4 gange. Koncentrationen steg til maximum 5 dage efter infusion af stoffet, herefter faldt det i en 25 dages periode, der var en kummulativ øgning fra en infusion til den næste. Koncentrationen af stoffet var lavere end i serum. Patienten begyndte at amme 21 dage efter sidste infusion uden problemer.

## **Brentuximab Vedotin**

*Indikationer:* Hodgkins lymfom

Ingen case rapport ved brug under graviditet

## **Pertuzumab**

*Virkningsmekanisme*

HER2 er en vækstfaktorreceptor der tilhører EGFR-familien. Pertuzumab binder til HER2 og forhindrer at den igen binder til en anden HER-receptor. I dette tilfælde forhindrer det tumorcelleproliferation og inducerer antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet.

*Indikation*

Pertuzumab bruges i kombination med trastuzumab og docetaxel hos voksne patienter med HER2-positivt metastaseret eller lokalt recidiv ikke resektabel mamma cancer, der tidligere ikke er behandlet med anti-HER2-terapi eller kemoterapi for sin metastaseret sygdom <sup>13,14</sup>.

Ingen case report ved brug under graviditet

## **Trastuzumab emtansin**

### *Virkningsmekanisme*

Trastuzumab-emtansin er et konjugat, af trastuzumab, og emtansin. Trastuzumab binder til HER2 og hæmmer den i at bindet il en anden HER-receptor, dette hæmmer tumorcelleproliferation og inducerer antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet. Emtansin er et MCC-DM1-kompleks der binder tubulin og herved hæmmer kræftcellers deling og vækst.

*Indikationer:* HER-2 positiv inoperabel mamma cancer, der ikke har reponderet på anden behandling.

Ingen rapporteret brug hos gravide

## **Obinutuzumab**

### *Virkningsmekanisme:*

Obinutuzumab er et antistof, er binder til overfladantigenet CD20, der findes på B-lymfocytter. Antistoffet er en Typ II, hvilket gør at den kan inducere apoptos på den celle den binder til.

*Indikationer:* kronisk lymfatisk leukæmi med co-morbiditet, der udelukker anden behandling. Follikulært lymfom.

Ingen rapporteret brug hos gravide

## **Nivolumab**

*Virkningsmekanisme:* Binder sig til PD-1 receptoren der findes på T-cellerne. Inaktiverer T-celler når liganderne PD-L1 og PD-L2 bindes hertil. Hermed øges et immunrespons mod kræftceller. Imidlertid bliver immunforsvaret mere aktivt, hvilke giver bivirkninger.

*Indikationer:* Fremskreden inoperabel metastatisk malignt melanom, fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-små-celler lungecancer efter tidligere kemoterapi, fremskreden renalcelle carcinom, recidiverende fremskreden Hodgkins lymfom

Der er ikke beskrevet cases ved brug hos gravide. PD-L1/PD-L2 interaktion ser ud til at spille en rolle i opretholdelsen af toleransen af tilstedeværelse af fosteret. Dyreforsøg har vist øget forekomst af spontan abort. I de overlevende afkom var der ingen øget forekomst af misdannelser. FDA kategorisere anti-PD-1 stoffer som D <sup>15</sup>

## **Pembrolizumab**

### *Virkningsmekanisme:*

Pembrolizumab (også kaldt MK-3475) er et monoklonalt antistof af IgG typ der binder til PD-1-receptor (Programmed Death receptor) der findes på T-cellerne

*Indikationer:* metastatisk eller inoperabel malignt melanom, metastatisk ikke små-cellet lungecancer, som udtrykker PD-L1, recidiverende Hodgkins lymfom efter autolog stamcelle transplantation

### **Blinatumomab**

*Virkningsmekanisme:*

Blinatumomab binder til CD3 på T-lymfocytten og CD19 på den maligne B-lymfocyt. Dette gør at der bygges en bro mellem B- og T-lymfocytten der aktiverer T-lymfocytten der dræber den maligne B-lymfocyt.

*Indikationer*

Bruges til voksne patienter med recidiverende eller refraktær Philadelphia-kromosomnegativ B-celle precursor akut lymfoblastær leukæmi.

Ingen rapporteret brug hos gravide

Dyreforsøg har vist at afkom er udtømt på B-lymfocytter men ellers ingen andre skadelige effekter. Hvis behandlingen er brugt tidligt i graviditeten giver det ikke anledning til at afbryde graviditeten.

### **Ramucirumab**

*Virkningsmekanisme*

Human monoklonal IgG1-antistof der binder til VEGFR-2 og derved forhindrer angiogenese hvilket gør at vækst af tumor forringes.

*Indikationer:* metastatisk ventrikel cancer, colorectal cancer og ikke-små celle lungecancer. Er 3.-4. Valgs præparat

### **Elotuzumab**

*Virkningsmekanisme*

Er et immunstimulerende humaniseret IgG1-monoklonalt antistof specifikt rettet imod SLAMF7-proteinet, der er overudtrykt på myelomceller. Binding af antistoffet til SLAMF7 medfører apoptose.

*Indikationer:* myelomatose, som minimum 2. Valgs præparat

Ingen rapporteret brug hos gravide

### **Daratumumab**

*Virkningsmekanisme*

Human IgG1k monoklonal antistof der binder med høj affinitet til CD38 receptor der findes på myelomceller. Dette inducerer apoptose.

*Indikationer:* myelomatose, som minimum 2. valgs præparat

## Referencer

1. <http://pro.medicin.dk/>.
2. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):239-256.
3. Azim HA,Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: A real challenge. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(6):821-826.
4. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506.
5. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506.
6. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
7. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(6):661-669.
8. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg A, Ostensen M. Low level of rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):1047-1048.
9. Azim HA,Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):387-391.
10. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):349-357.
11. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(4):277-89; quiz 290.
12. Ross E, Robinson SE, Amato C, et al. Therapeutic monoclonal antibodies in human breast milk: A case study. *Melanoma Res*. 2014;24(2):177-180.
13. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.
14. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471.

15. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer*. 2017;123(11):1904-1911.

### Interleukin hæmmer:

(Daclizumab, Basiliximab, Anakinra, Ustekinumab Tocilizumab, canakinumab, Secukinumab, Ixekizunab)

## Indledning

Interleukin hæmmere og andre rekombinante monoklonale antistoffer er en broget gruppe af stoffer med forskellig virkningsmekanisme og indikation. Samlet virker stofferne ved at hæmme interleukin receptorer.

Det vurderes derfor umuligt at vurderer stofferne samlet. Derfor har vi valgt at lave en enkeltvis vurdering af hvert præparat.

De enkelte lægemidler:

### **Daclizumab (Zinbryta®)**

#### *Indikation:*

Attakvis multipel sklerose ( $\geq 18$  år), 2. linjebehandling. Kan i særlige tilfælde overvejes som 1. linjebehandling.

#### *Virkningsmekanisme:*

IgG1 Interleukin-2 receptor antagonist. Monoklonalt antistof rettet mod CD25-delen af IL-2 receptoren, hvilket medfører hæmning af T-celle aktivering samt ekspansion af immunregulerende CD56<sup>bright</sup> natural killer cells.

#### *Placental passage:*

Ligesom andre monoklonale antistoffer krydser daclizumab placenta barrieren ved aktiv transport allerede i 13. gestationsuge

#### *Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier på cynomolgus aber viste ingen øget risiko for graviditetsbivirkninger ved doser (50mg/kg) 30 gange over den rekommanderet humane dosis (150 mg). Ved doser på 200 mg/kg fandt man en stigning i graviditetstab samt flere aber med en lav fødselsvægt uden at det blev vurderet at være signifikant forskelligt fra det forventede<sup>1</sup>. Data på eksponering af gravide kvinder er yderst begrænset. Et case-series studie beskriver 36 kvinder eksponeret til daclizumab  $\leq 6$  måneder fra graviditet; 20 endte i en levende fødsel, 4 (4/36 - 11%) graviditetstab, 1 (1/20 -5%)

havde en medfødt misdannelse (transposition), og 1 (1/20 – 5%) blev født prætermt. Det blev vurderet at raterne for graviditetsbivirkninger blandt daclizumab-eksponeret kvinder til svarede raterne i baggrundsbefolkningen.<sup>1</sup>

#### *Amning*

Dyrestudier har vist at Daclizumab i lave koncentrationer udskilles i modermælken. Ingen humane data eksisterer om konsekvenserne af amning under behandling med Daclizumab.

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: På baggrund af eksisterende data vurderes det at den teratogene effekt af daclizumab er begrænset. Dette baseres på at optagelsen af daclizumab over placenta i løbet af organogenesen er minimal, dyrestudier er generelt betryggende og deskriptive data på human eksponering har heller ikke vist markante forskelle ift. raterne i baggrundsbefolkningen. Trods dette må der grundet begrænset data, anbefales et konservativt regime

- Pausering af daclizumab og efterfølgende brug af kontraceptiva i mindst 3 måneder.

Amning: Meget begrænset data eksisterer og anbefalingen baseres derfor på et forsigtighedsprincip.

- Amning på daclizumab kan ikke anbefales.

### **Basiliximab (Simulect®)**

#### *Indikation:*

Forebyggelse af akut organafstødning sammen med anden immunsupprimerende behandling.

*Virkningsmekanisme:* Monoklonalt IgG<sub>1K</sub> antistof virker som IL-2 receptor antagonist ved at inhiberer bindingen af IL-2.

*Placental passage:* Ligesom andre monoklonale antistoffer, må det vurderes sandsynligt at Basiliximab transporteres over placenta.

#### *Obstetriske komplikationer*

Reproduktionsstudier er blevet udført i aber. Ingen teratogenicitet blev observeret blandt aber med plasma koncentrationer 13 gange over dem observeret i mennesker. Ingen studier beskriver gravide behandlet med basiliximab. Immunotoksiske studier er ikke udført trods at IL-2 receptoren vides at være vigtig for udviklingen af immunsystemet.<sup>2,3</sup>

#### *Amning*

Ingen studier beskriver brugen af basiliximab under amning hos mennesker. Det forventes at basiliximab udskilles i colostrum og sekretion i modermælken er mulig. Ved indtagelse af nyfødte forekommer formentlig en delvis nedbrydning i mave-tarm kanalen. Grundet manglende studier kan effekten af basiliximab indtagelse hos ammende spædbørn ikke vurderes

*Anbefalinger:* Basiliximab bruges hovedsageligt som induktionsmiddel under organtransplantation. Stoffet bruges derfor hovedsageligt i den første uge efter transplantation og eksponering i løbet af graviditet er derfor usandsynlig.<sup>4</sup>

### **Anakinra (Kineret®)**

*Indikation:* Reumatoid arthritis, Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS)

*Virkningsmekanisme:* Rekombinant interleukin-1-receptorantagonist (IL-1ra). Hæmmer derved den proinflammatoriske effekt af interleukin-1.

*Placental passage:* Anakinra passerer placenta. I kaniner er anakinra vist at krydse placenta. Et in vitro studie på placentaer taget ved kejsersnit, viste at rekombinant IL-1ra krydses placenta, men transferen af IL1-ra var minimal. Dette fund er foreneligt med den høje molekylære vægt (17,300) af anakinra.

#### *Obstetriske komplikationer*

Reproduktionsstudier er blevet udført på flere dyrearter. Studier på rotter og kaniner har ikke vist nogen evidens for nedsat fertilitet eller føtale risici med doser op til 100 gange humane doser. Et studie på mus har dog vist en hæmning af embryonal implantation ved behandling med IL1-ra. Data på eksponering af mennesker er dog yderst begrænset og ved gennemgang af litteraturen blev der kun fundet information på 19 eksponeret cases. Generelt var anakinra behandling i løbet af graviditeten veltolereret.

#### *Amning*

Flere studier hos mennesker har vist at naturligt IL-1ra kan måles i modermælken. Det formodes derfor at rekombinant IL-1ra også vil kunne overføres til mælken. Kun enkle case-reports har beskrevet behandling med IL-1ra under amning, uden at kunne identificere følger af dette.

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: Evidensen for IL-1ra brug i graviditeten er begrænset.

- Ud fra et forsigtighedsprincip bør Anakinra ikke bruges under graviditeten grundet insufficiante data. I særlige tilfælde kan behandling dog overvejes hvis anden gængs behandling ikke tolereres.

Amning: Da naturligt IL-1ra findes i modermælken, formodes administrationen rekombinant IL-1ra ikke at medfører risiko til det ammende barn. Ingen evidens for sikkerheden findes.

- Amning kan ikke anbefales under anakinra behandling. Men formodes ikke at medføre en risiko.

### **Ustekinumab (Stelara®)**

*Indikation:*

Psoriasis vulgaris af moderat til svær plaquetype/psoriasisartrit hvor konventionel behandling er utilstrækkelig eller har medført uacceptable bivirkning.

Aktiv Crohn af moderat til svær grad, uden tilstrækkelig effekt, uacceptable bivirkninger eller medicinske kontraindikationer til konventionel behandling.

*Virkningsmekanisme:* Ustekinumab er et rekombinant monoklonalt antisof af IgG1 typen. Fungerer ved at binde til cytokinerne IL-12 og IL-23 og hæmmer derved deres virkning

*Placental passage:* Ligesom andre monoklonale antistoffer krydser Ustekinumab placenta barrieren ved aktiv transport allerede i 13. gestationsuge

#### *Obstetriske komplikationer*

Ustekinumab er blevet testet på gravide cynomolgus aber. I et studie blev gravide aber behandlet med enten ustekinumab subkutant x 2 ugentligt eller intravenøst x 1 ugentligt under perioden for organogenese.<sup>5</sup> Studiet viste ingen teratogene eller ugunstige effekt på udviklingen. Et efterfølgende studie på aber administrerede subkutant ustekinumab x 2 ugl, i doser 100 gange større end humane doser, fra begyndelse af organogenesen til 33 dage efter fødsel. To af graviditeterne endte i dødsfødsler. Resultaterne viste ingen effekt af ustekinumab på funktionel, morfologisk eller immunologisk udvikling blandt aberne fra fødsel til 6 mdrs alderen.<sup>5</sup>

Humane data er begrænset til enkle case reports. Samlet beskriver disse 9 graviditeter eksponeret til ustekinumab i forskellig grad, hvoraf 7 endte i et sundt barn og 2 endte i graviditetstab<sup>6-12</sup>. Desuden har Janssen Biotech rapporteret om 67 graviditeter i deres studier af ustekinumab til behandling af Crohn, psoriasis, PsA og MS. Af disse 67 er 25 endt i en levende fødsel, 8 spontane aborter, 15 inducerede aborter, 1 uspecificeret abort, 1 ektopisk graviditet, 2 præterm fødsler, 1 stillbirth, og 14 med manglende report. Af de levendefødte var der 2 med neonatal icterus og ingen malformationer<sup>13</sup>.

#### *Amning*

Ingen humane data eksisterer om effekten af ustekinumab givet under ammeperioden. Ustekinumab vurderes dog at kunne passere over i modermælken og i særdeleshed colostrum. Dette bekræftes yderligere fra dyrestudier der har vist at ustekinumab var tilstede i mælken af ammende aber.<sup>5</sup>

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: Trods at dyrestudier har været betryggende, foreligger der forsat begrænsede data om human eksponering, dog synes ratene i den beskrevet litteratur at tilsvare den i baggrundsbefolkningen.

- Ustekinumab bør ikke bruges i løbet af graviditeten. Kvinder i fødedygtig alder bør anvende effektiv præventionsmetoder op til 15 uger efter behandlingen. I helt særlige tilfælde kan ustekinumab overvejes i graviditeten.



Amning: Ingen humane data foreligger og dyrestudier har vist at små mængder af ustekinumab udskilles i modermælken.

- Amning kan ikke anbefales under ustekinumab behandling.

### **Tocilizumab (RoActemra®)**

#### *Indikation:*

Reumatoid arthritis, systemisk + polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, kæmpecellearteritis

*Virkningsmekanisme:* Monoklonalt antistof der hæmmer interleukin 6 (IL-6) medieret signalering og derigennem inflammationsreaktion.

*Placental passage:* Monoklonale antistoffer passerer placenta.

#### *Obstetriske komplikationer*

##### Dyrestudier

Dyrestudier hvor cynomologus aber blev behandlet med daglige doser på 2, 10 og 50 mg/kg, viste generelt ingen teratogen effekt ved alle doser. Studiet viste dog en øget risiko for aborter/embryo føtal død ved doser på 1,25 gange over rekommanderet doser. Mus behandlet med tocilizumab fra implantationen til fødsel viste ingen negativ effekt på udvikling, opførelse, immunkompetence eller fertilitet.<sup>14</sup>

##### Humane data

Data er forsat begrænset. Et passivt overvågningssystem identificerede 50 graviditeter med kendt udkomme eksponeret med tocilizumab. Studiet registrerede følgende udkomme; 36 levende fødsler hvoraf der fandtes 0 misdannelser, 2 præterme fødsler, 1 neonatal asfyksi og 5 med lav fødselsvægt; 9 graviditeter endte i spontan abort og 5 i provokeret abort, hvoraf en var grundet caudal regression syndrom. Det største studie til dato, baseret på et passivt overvågningssystem identificerede 180 prospektive graviditeter, der endte i 39 spontane aborter (21.7%), 31 provokeret aborter (17.2), 1 dødfødsel (0.6%) og 111 levendefødsler, hvor af der blev identificeret 5 misdannelser (4.5%), og 2 neonatale døde (2%). Generelt til svarer disse rater den i baggrundsbefolkningen, men studiet fandt dog en øget risiko for præterm fødsel på 31.2%.<sup>15</sup>

##### *Amning*

Passage til modermælken er sandsynlig. Næsten ingen humane data foreligger.

##### *Anbefalinger:*

Graviditet: Dyrestudier kan ikke udelukke en risiko og humane data er insufficiante og viser muligvis en øget risiko for præterm fødsel. Ud fra dette kan tocilizumab ikke anbefales i løbet af graviditeten.

- Tocilizumab bør pauseres 3 måneder før graviditet.<sup>16</sup>

Amning: Ingen data

- Tocilizumab kan ikke anbefales under amning.

### **Canakinumab (Ilaris®)**

*Indikation:* Periodisk febersyndromer, Familiær middelhavsfeber, CAPS, TRAPS, MKG, Urinsyreigt, Mb Still

*Virkningsmekanisme:* IgG1 monoklonalt antistof binder til IL-1 $\beta$  og hæmmer derved aktivering af IL-1 receptoren

*Placental passage:* Transporteres over placenta. Et enkelt case report undersøgte koncentrationen af canakinumab i navlesnoeren og så at det var 2 gange højere end i moderens blod.<sup>17</sup>

#### *Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier

Både studier på mus og aber viste ingen øget risiko føtale misdannelser eller embryotoksitet. Studierne viste dog en forsinket udvikling af det føtale skelet. Disse forandringer blev dog tolket til at være reversible og transitoriske.<sup>18</sup>

Humane data

Flere små case report/series formentlig med overlappende cases er beskrevet<sup>17,19-21</sup>. Den største case-series inkluderede 8 eksponeret cases der endte i 1 spontan abort og 7 sunde børn uden tegn til misdannelser, normal fødselsvægt og udvikling i løbet af opfølgning.<sup>20</sup>

#### *Amning*

Passage til modermælken er sandsynlig. Et studie beskriver 4 kvinder der ammede under canakinumab behandling uden tegn til seriøse infektioner eller abnorm udvikling.<sup>20</sup>

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: Meget begrænset evidens hvorfor canakinumab ikke kan anbefales.

- Bør pauseres op til 5 måneder for graviditet (find ref?)

Amning: Begrænset evidens hvoraf et forsigtighedsprincip må anbefales

- Bør i bruges under amning

### **Secukinumab (Cosentyx®)**

*Indikation:* Psoriasis, Psoriasisartrit, Ankyloserende spondylitis

*Virkningsmekanisme:* Monoklonalt IgG1 antistof der selektivt binder til IL-17A og derved hæmmer binding og aktivering af IL-17 receptoren. Secukinumab hæmmer derved det inflammatoriske respons.<sup>22</sup>

*Placental passage:* Ikke nærmere undersøgt, men er forventelig ligesom andre IgG1-antistoffer.

*Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Reproduktionsstudier er blevet udført på mus og aber. Et studie eksponerede cynomolgus aber med secukinumab i løbet af organogenesen. Studiet fandt ingen øget risiko for misdannelser eller embryoføtal toksicitet, selv ved doser op til 30 gange større end den maksimalt rekommanderet humane dosis. Et lignende studie i mus viste ingen effekt på funktionel, morfologisk eller immunologisk udvikling blandt mus behandlet med secukinumab på gestationsdage 6, 11 og 17 og dag 4, 10 og 16 postpartum.<sup>22</sup>

Humane data: Ingen data foreligger.

*Amning:*

Er vist at udskilles i mælken hos aber. Ingen data eksisterer for kvinder.

*Anbefalinger:*

Graviditet: - Dyrestudier viser generelt ingen negative effekter. Ingen data eksisterer om eksponering af gravide. Som resultat af mangelfulde data, udledes anbefalingen ud fra et forsigtighedsprincip.

- Secukinumab bør pauseres 19 uger før graviditet.<sup>22</sup>

Amning: Mangelfuld evidens.

- Secukinumab bør ikke bruges under amning.

**Ixekizumab (Taltz®)**

*Indikation:* Psoriasis

*Virkningsmekanisme:* IgG4 monoklonalt antistof, virker antiinflammatorisk ved at hæmme effekten af IL-17A<sup>23</sup>

*Placental passage:* Passerer placenta men i mindre grad end IgG1 – antistoffer.

*Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier:

Et studie viste ingen tilfælde af spontane aborter eller misdannelser blandt aber behandlet med doser af ixekizumab på op til 19 gange højere end den "maximum recommended human dose" (MHRD). Et andet studie fandt to tilfælde af neonatal død men ingen negativ effekt på funktionel eller immunologisk udvikling. De to tilfælde af neonatal død sket ved doser på 1,9 gange den MHRD.<sup>23</sup>

Human data: Ingen

*Amning*

Ingen data foreligger.

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: Grundet manglende evidens, udledes anbefalingen ud fra et forsigtighedsprincip

- Ixekinumab bør pauseres 9 uger inden graviditet.<sup>24</sup>

Amning: Ingen data foreligger

- Ixekizumab bør ikke bruges under amning.

### **Andre**

---

#### **Natalizumab (Tysabri®)**

*Indikation:* Multiple Sklerose

*Virkningsmekanisme:* Forhindrer passage af pro-inflammatoriske lymfocytter over vaskulært endothel, inklusiv blod-hjerne-barrieren og hæmmer derved den inflammatoriske reaktion i hjernen hos patienter med MS. Specifikt er natalizumab et IgG4 monoklonalt antistof, der binder til  $\alpha$ 4-subunit af integriner udtrykt på overfladen af leukocytter og hæmmer derved binding til adhesions-molekyler udtrykt i det vaskulære endothelium.

*Placental passage:* Natalizumab er blevet vist til at krydse placenta både i dyremodeller og gravide.<sup>25,26</sup>

#### *Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Reproduktionsstudier er udført både i gravide marsvin og cynomolgus aber.<sup>26-30</sup> Blandt disse arter fandtes der ikke evidens for en øget teratogen risiko ved doser 7 gange højere end den maximale humane dosis baseret på kropsvægt (HCD). I et studie fandt man nedsat overlevelse af marsvin unger eksponeret med natalizumab fra gestationsdage 30-65. Ved doser 7 gange højere end HCD så man i et studie en fordobling af spontane aborter blandt aber. Desuden så man i reproduktionsstudierne at eksponering med natalizumab, medførte hæmatologiske forandringer såsom anæmi og trombocytopeni.<sup>26</sup>

Humane data:

Flere case reports og series har beskrevet tilfælde af gravide behandlet med natalizumab.<sup>25,31-37</sup> Det største studie til dato er baseret på et producent styret graviditetsregister. Studiet identificerede 376 gravide behandlet med natalizumab inden for 3 måneder før graviditet eller i løbet af graviditeten. 99.4% havde et registeret graviditets udkomme. Studiet registrerede rater der til svarede den i baggrundsbefolkningen for spontane aborter (n=32, 9.0%), dødfødsel (n=1, 0.3%), ingen ektopiske graviditet, lav fødselsvægt (n = 22, 7.6%). Studiet fandt at raten for "major birth defects" (n = 18, 5.7%), var højere end den for baggrundsbefolkningen som blev angivet til 2.67%. Misdannelserne var dog meget diverse, hvilket taler imod en potentiel association. Studiet angav også 48 præterme fødsler (15.2%), som vurderes til at være forhøjet ift. befolkningsraten.<sup>38</sup> Flere studier har også indikeret at behandling med natalizumab kan føre til anæmi, trombocytopeni og leukocytose.<sup>25,32,34</sup> Den kliniske relevans af disse fund kan dog ikke afgøres.

*Amning:* Enkle studier har vist at natalizumab overføres til modermælken.<sup>39,40</sup> Effekten på barnet er dog ukendt.

*Anbefalinger:*

Graviditet: Anbefalingen begrundes ud fra at både dyrestudier og humane studier ikke kan udelukke en øget risiko. Flere case reports har dog beskrevet flere gravide behandlet med natalizumab der ikke medførte føtale bivirkninger. Generelt vurderes evidensen fra studierne at være lav.

- Bør pauseres 3 måneder inden graviditet.

*Amning:* Anbefaling begrundes ud fra at der indtil videre findes ingen data på sikkerheden af natalizumab under amning og at studier har vist at det overføres til modermælken.

- Natalizumab bør ikke bruges under amning.

### **Abatacept (Orencia®)**

*Indikation:* Reumatoid artrit, Psoriasisartrit, Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

*Virkningsmekanisme:* Abatacept virker ved at hæmme aktiveringen af T-celler. Dette sker ved at abatacept binder til CD80 og CD86 og derved blokker for interaktion med CD28. Denne interaktion er vigtig for fuld aktivering af T-celler. Abatacept er et fusions protein bestående af CTLA-4 sat sammen med CH2 og CH3 delen af et humant immunoglobulin (IgG1).<sup>41</sup>

*Placental passage:* Sandsynligt, men ingen data foreligger.

*Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Reproduktions studier viste ingen risiko for misdannelser eller embryotoksitet blandt mus, rotter og kaniner behandlet med doser ca. 29 gange MHRD under organogenesen. Et studie på roter viste at abatacept kunne inducere immunforandringer og postnalt kunne medføre inflammation af thyroidea og bugspytkirtlen.<sup>41</sup>

Humane Data: Er meget begrænset<sup>42,43</sup>. M. Kumar et al. beskriver 151 kvinder eksponeret med abatacept lige inden eller under graviditeten. Studiet viste rater der var høje ift. den set i baggrundsbefolkningen; spontan abort (n = 27,2%), dødfødsel (n = 4, 2,6%), misdannelser (n=7, 8.1%). Det er dog svært at fortolke disse resultater da mange af kvinderne samtidig blev behandlet med methotrexat og andre DMARDs.<sup>42</sup> Desuden har flere studier vist at gravide med RA har øget risiko for negative obstetriske endepunkter, hvilket betyder at det er u hensigtsmæssigt at sammenligne med baggrundsrate.

*Amning:* Ingen data

*Anbefalinger:*

Graviditet: Anbefaling begrundes ud fra at der ikke findes tilstrækkelig med data.

- Bør pauseres 10 uger inden graviditet

Amning: Anbefaling begrundes ud fra at der ikke eksisterer data på området.

- Bør ikke bruges under amning

### **Eculizumab (Soliris®)**

*Indikation:* Paroksyttisk nocturnal hæmoglobinuri, Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

*Virkningsmekanisme:* Hybridt IgG2/IgG4 monoklonalt antistof. Binder specifikt til komplement protein C5 og hæmmer derved den terminale komplementaktivering.

*Placental passage:* Passerer placenta hvilket også er blevet bekræftet i studier der har målt Eculizumab i navlesnorsblod.<sup>44</sup>

*Obstetriske komplikationer:*

I studier på mus behandlet med doser 4-8 gange over den rekommanderet humane dosis (HDR) under organogenesen, fandt man 2 cases med retinal dysplasi og 1 case med umbilicalt hernie. I dette studie fandt man ikke en øget risiko for graviditetstab eller neonatal død. I et andet studie med mus behandlet fra implantation til slutningen af amme-perioden fandt man at et øget antal af afkom døde i høj dosis gruppen (4-8 HDR).

Eksponering af gravide kvinder er forsat begrænset selvom der findes et utal af case-reports. En stor del af disse er summeret i et deskriptivt studie af R. Kelly et al. Studiet inkluderede 76 graviditeter alle med paroksyttisk nocturnal hæmoglobinuri (PNH), 6 spontane aborter (8%), 3 dødfødte, 22 præterme (29%), samt maternelle outcomes 10 blødninger, 2 venøse tromboembolier (3%), 0 maternelle dødsfald. Generelt er disse outcomes tilsvarende eller lavere end hvad der er beskrevet tidligere for gravide med PNH.<sup>44</sup>

*Amning:* De fleste case reports har beskrevet at Eculizumab ikke overføres til modermælken.<sup>44</sup> Et studie beskriver dog at Eculizumab var målbart i den første prøve fra modermælken, men at dette ikke kunne genfindes i efterfølgende prøver.<sup>45</sup>

*Anbefalinger:*

Graviditet: Begrundelse. Dyrestudier har vist en mulig risiko, men deskriptive studier på gravide kvinder generelt har vist at Eculizumab er veltolereret. Humane data er dog begrænset. Det skal også pointeres at i mange tilfælde vil det være aktuelt at starte behandling på maternel indikation.

- Bør kun vurderes af personer med udtalt kendskab til sygdomme hvor eculizumab behandling er relevant. I mange tilfælde synes det at kunne retfærdiggøres at behandle med Eculizumab under graviditeten alene på maternel indikation.

Amning: Begrundelse. Humane studier har generelt ikke vist at Eculizumab overføres til modermælken. Trods dette er evidensen meget begrænset og anbefalingen udledes derfor ud fra et forsigtighedsprincip

- Bør ikke benyttes under amning.

### **Belimumab (Benlysta®)**

*Indikation:* SLE (autoantistof-positiv)

*Virkningsmekanisme:* IgG1 monoklonalt antistof, der bindes specifikt til humant B-lymfocytstimulatorprotein (BLyS-protein), der er en B-celle-overlevelsesfaktor. Herved hæmmer belimumab overlevelsen af B-celler, inklusiv autoreaktive B-celler, og reducerer differentieringen af B-celler til immunoglobulin producerende plasmaceller.<sup>46</sup>

*Placental passage:* Vist i dyr, ingen humane data, men passage hos gravide er sandsynlig.<sup>46</sup>

#### *Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Reproduktionsstudier på aber har generelt ikke vist nogen teratogen eller føtotoksisk effekt ved behandling med belimumab. Dyrestudier har dog vist at belimumab kan medføre en reduktion af B-celler, lymfoidt væv i milt og lymfeknuder samt ændringer i IgG og IgM titer. Disse ændringer var dog reversible 3 til 12 måneder efter belimumab blev seponeret.<sup>46</sup> Disse fund indikerer dog at belimumab potentielt kan påvirke immunsystemet hos fostre.

Humane data: Begrænset til 3 case reports der beskriver 3 levende fødsler, kompliceret af en case med mild Ebstein anomaly og en case med et extrarenalt pelvis. Det seneste studie inkluderer også data fra post marketing overvågning, der beskrives 182 graviditeter med kendt outcome; 48 provokeret aborter (26%), 90 levendefødsler (67% [90/134]), 8 misdannelser (8%) af meget forskellig art. Studier beskriver ikke direkte hvor mange endte i graviditetstab men det må formodes at være 44 (44/134 = 33%). Et abstract beskriver også graviditets outcome for kvinder der blev gravide under phase 2-4 studierne. Grundet begrænset data er det umuligt at lave en risikovurdering. Desuden skal der lægges vægt på at patienter med SLE er en høj risiko gruppe og flere studier har vist at de har en øget risiko for negative obstetriske outcomes. Dette kan fx ses i et abstract hvis outcomes også er inkluderet i post marketing data. Studiet beskriver 66 graviditeter, 27% (18/66) endte i fetal loss som var væsentlig lavere end i placebo gruppen 50% (3/6).<sup>47</sup>

*Amning:* Vist at passere modermælken hos aber, ingen data foreligger på mennesker.

#### *Anbefalinger:*

Graviditet: Anbefaling begrundes i særdeleshed ud fra at der ikke er tilstrækkelig med humane data, der tillader en risikovurdering. Dyrestudier vurderes at være betryggende med hensyn til en teratogen og embryotoksisk effekt.

- Bør pauseres 4 måneder inden graviditet. Kan bruges i særlige tilfælde.

Amning: Anbefaling begrundes ud fra at der ikke foreligger data.

- Bør ikke benyttes.

### **Belatacept (Nulojix®)**

*Indikation:* Forbyggelse akut organafstødning ved nyretransplantation

*Virkningsmekanisme:* Tilsvarende abatacept

*Placental passage:* Forventelig

*Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Reproduktionsstudier viste ingen teratogen effekt på rotter eller kaniner ved doser 16-19 gange MHRD. I studier på rotter viste behandling med belatacept at medfører en øget risiko for maternelle infektioner og derved en øget risiko for foster mortalitet. Det kan ikke helt afgøres om det er intrauterin foster død eller neonatal død.<sup>48</sup>

Human data: Ingen

*Amning:* Ingen data

*Anbefalinger:*

Graviditet: Der foreligger ingen humane data, dyrestudier har muligvis ikke vist en risiko for død af afkommet hos rotter. Det vurderes dog usandsynligt at eksponering af belatacept under graviditeten vil blive aktuelt.

- Belatacept bør ikke bruges i graviditeten. Men nødvendigheden af belatacept behandling må vurderes i hver enkel case.

Amning:

- Bør ikke benyttes.

### **Vedolizumab (Entyvio®)**

*Indikation:* Colitis, Crohn

*Virkningsmekanisme:* IgG1 monoklonalt virker ved at binde selektivt til  $\alpha4\beta7$ -integrin og blokker derved interaktionen med mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1). Vedolizumab hæmmer derved selektivt migrationen af memory T-celler over endothelet i mavearmkanalen.<sup>49</sup>

*Placental passage:* Passage er forventelig, der foreligger dog ingen data.

*Obstetriske komplikationer*

Dyrestudier: Studier både på kaniner og aber har ikke vist at vedolizumab skulle være teratogent, føtotoksisk eller medføre abnorm udvikling med doser op til 20 gange over den rekommanderet humane dosis.



Humane data: Begrænset. Et studie beskriver 24 kvinder inkluderet i 6 kliniske studier af vedolizumab der efterfølgende blev gravide. Outcomes inkluderede 11 levende fødsler (55%), 5 induceret aborter (25%), 4 spontane aborter (20%), 2 præterm fødsler (18%), 1 misdannelse (corpus callosum agenesi, 1/11 = 9%) og 4 uden dokumentation. Rater for disse outcomes angives til at være sammenlignelige med rater i en Crohn population. Studiet beskriver desuden information om 81 post marketing rapporter hvoraf kun 15 havde dokumenteret outcomes, mens 66 var ongoing eller manglede dokumentation. Af de 15 graviditet med dokumentation endte 11 i spontan abort og 4 i levende fødsler hvoraf 2 var præterme og hvor en af disse døde postnalt.<sup>50</sup>

*Amning:* Ingen data.

*Anbefalinger:*

Graviditet: Anbefaling begrundes udfra at der ikke er sufficient med humane data, som forhindrer en risikovurdering. Dette er på trods at dyrestudier generelt ikke har fundet nogen risiko.

- Bør pauseres 5 x half time (25 dage) inden graviditet. I helt særlige tilfælde kan behandling med vedolizumab godt overvejes i graviditeten.

Amning: Anbefaling begrundes ud fra at der ikke eksisterer data

- Bør ikke bruges under amning

### **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

*Indikation:* Multiple Sclerose (MS)

*Virkningsmekanisme:* IgG1 monoklonalt antistof der binder til CD52, et protein på T-, B-, NK-celler, monocytter og makrofager. Efter binding til lymfocytter medfører dette nedbrydning af disse celled typer.

*Placental passage:* Sandsynlig

*Obstetriske komplikationer:*

Dyrestudier: Mus behandlet med alemtuzumab under organogensen medførte ingen teratogen effekt. Men behandling medførte øget føtal død. Yderligere viste et studie på mus at medfører fald af B- og T-lymfocytter hos fostrene. Det er også kendt at alemtuzumab kan medfører thyroidea forstyrrelser (hypothyroidisme og Graves), hvilket også kan påvirke fosteret.

Humane data: Der findes begrænset med data. Et enkelt abstract blev identificeret. Data fra studiet er baseret på data fra phase 2 og 3 kliniske studier. Gravide kvinder blev ekskluderet fra studiet, men blev fulgt for graviditetsoutcome. Studiet identificerede 193 graviditeter behandlet med alemtuzumab; 167 med kendt outcome, 16 ongoing, 10 med ikke kendt outcome. Studiet beskriver ingen misdannelser, 37 (22%) spontane aborter, 1 still birth (0,6%). Studiet tillader ingen detaljeret gennemgang da det kun er i abstract form. Desuden findes det sandsynligt at eksponeringen for alemtuzumab kun inkluderer eksponering inden graviditet.

**Amning:** Ingen humane data. Dyrestudier har vist at alemtuzumab overføres til modermælken i mus og medfører nedsatte lymfocytter i afkommet.

**Anbefalinger:**

Graviditet: Anbefaling begrundes i at dyrestudier har fundet en mulig øget risiko for føtal død. Humane data er begrænset og tillader ikke en risikovurdering. Yderligere er det vigtigt at bemærke at alemtuzumab kan medføre thyroidea sygdomme, som resultat af dette bør det verificeres at pt. behandlet med alemtuzumab inden graviditeten er blevet screenet for thyroidea sygdom

- Alemtuzumab bør pauseres 4 måneder inden graviditet. Thyroidea screening skal være foretaget under behandling med alemtuzumab.

Amning: Anbefaling baseres på at der ikke findes humane data. Dyrestudier vist passage samt påvirkning af lymfocyt population

- Bør ikke bruges under amning

**Referencer**

1. Gold R, Stefoski D, Selmaj K, et al. Pregnancy Experience: Nonclinical Studies and Pregnancy Outcomes in the Daclizumab Clinical Study Program. *Neurology and therapy* 2016;5:169-82.
2. Product information. Simulect. Novartis Pharmaceuticals, 2005.
3. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation, Tenth Edition*: Wolters Kluwer; 2015.
4. Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2014;28:1174-87.
5. Product information. Stelara. Janssen Biotech, 2017.
6. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF, Reichert-Faria A, Silva de Castro CC. Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2015;231:103-4.
7. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *The Australasian journal of dermatology* 2014;55:235-6.
8. Andrulonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2012;11:1240.
9. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2016;30:e191-e2.
10. Alsenaid A, Prinz JC. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2016;30:488-90.

11. 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. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2017;42:234-6.
12. Venturin C, Nancey S, Danion P, et al. Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature. *BMC gastroenterology* 2017;17:80.
13. EMA. Assessment Report. Stelara. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000958/WC500217159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000958/WC500217159.pdf). Last Accessed 1. Nov.
14. European Medicines Agency - EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus vaccines. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals document/HPV vaccines 20/Procedure started/WC500189476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_started/WC500189476.pdf). Accessed, September 14. 2016.
15. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016;46:238-45.
16. Gerosa M, Meroni PL, Cimaz R. Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. *Expert opinion on drug safety* 2014;13:1591-9.
17. Egawa M, Imai K, Mori M, Miyasaka N, Kubota T. Placental Transfer of Canakinumab in a Patient with Muckle-Wells Syndrome. *Journal of clinical immunology* 2017;37:339-41.
18. Product information. Ilaris. Novartis Pharmaceuticals, 2016.
19. Gul A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis research & therapy* 2015;17:243.
20. Youngstein T, Hoffmann P, Gul A, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017.
21. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis research & therapy* 2011;13:R34.
22. Product information. Cosentyx. Novartis Pharmaceuticals, 2016.
23. Product information. Taltz. Eli Lilly, 2017.
24. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. *The Australasian Psoriasis Collaboration. The Australasian journal of dermatology* 2017.
25. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA neurology* 2014;71:891-5.
26. Product Information. Tysabri. Biogen Inc, 2017.
27. Wehner NG, Shopp G, Rocca MS, Clarke J. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on the development of Hartley guinea pigs. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2009;86:98-107.
28. Wehner NG, Skov M, Shopp G, Rocca MS, Clarke J. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on fertility in male and female guinea pigs. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2009;86:108-16.

29. Wehner NG, Shopp G, Osterburg I, Fuchs A, Buse E, Clarke J. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2009;86:144-56.
30. Wehner NG, Shopp G, Oneda S, Clarke J. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2009;86:117-30.
31. Theaudin M, Elefant E, Senat MV. Natalizumab continuation during pregnancy in a patient with previous severe IRIS syndrome. *Journal of the neurological sciences* 2015;359:211-2.
32. Schneider H, Weber CE, Hellwig K, Schrotten H, Tenenbaum T. Natalizumab treatment during pregnancy - effects on the neonatal immune system. *Acta neurologica Scandinavica* 2013;127:e1-4.
33. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, Lotgering FK. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta neurologica Scandinavica* 2011;123:430-3.
34. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S, Neau JP. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Revue neurologique* 2016;172:165-6.
35. Bayas A, Penzien J, Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 2011;124:290-2.
36. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2011;17:958-63.
37. Fagius J, Burman J. Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta neurologica Scandinavica* 2014;129:e27-9.
38. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC neurology* 2016;16:150.
39. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2017:1352458517728813.
40. Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association* 2015;31:233-6.
41. Product Information. Ocrencia. Bristol-Myers Squibb, 2017.
42. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015;45:351-6.
43. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clinical rheumatology* 2013;32:695-700.
44. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 2015;373:1032-9.
45. Ando Y, Kida M, Saika M, et al. Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with eculizumab. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology* 2014;55:2288-93.
46. Product Information. Benlysta. GSK, 2017.

47. Powell M, Hill D, Eudy A, Landy H, Petri M. PREGNANCY OUTCOMES FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) SUBJECTS WITH CONCEPTION DURING BELIMUMAB INTRAVENOUS (IV) AND SUBCUTANEOUS (SC) PLACEBO-CONTROLLED. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014.
48. Product Information. Nulojix. Bristol Myers Squibb, 2014.
49. Product Information. Entyvio. Takeda, 2017.
50. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017;45:941-50.

### Andre faglige selskabers anbefalinger

Vi har undersøgt om nordiske eller engelsk-sprogede faglige selskaber tidligere har udgivet guidelines vedrørende brug af biologisk medicin hos gravide og/eller ammende.

Svensk Forening for Obstetrik og Gynækologi (SFOG) er det eneste obstetriske selskab med tilgængelig guideline. Denne er udviklet i samarbejde med den svenske reumatologiske forening og tager derfor kun udgangspunkt i reumatologiske lidelser. Det grundigste arbejde er dog udført af British Society for Rheumatology, som anvender NICEs metode for evidensbedømmelse og gennemgår hvert enkelt præparat, men holder sig forståeligt nok kun til midler, der relateres til behandling af reumatologiske lidelser. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) guideline for inflammatoriske tarmsygdomme anvender Oxfords Center for Evidence-based Medicine evidensbedømmelse og kan anbefales.

De fleste selskaber er enige om, at der er begrænset evidens. Visse af guidelines anbefalinger er modstridende imellem lande og specialer. Flere guidelines lægger op til individuel vurdering, samt at man tager hensyn til sværhedsgraden af den sygdom, der bliver behandlet, og hvad risikoen for foster og moder er, hvis behandling bliver afbrudt under graviditeten. Flere selskabers guideline er af ældre dato.

Land	Årstal	Lægemidler	Gravid/ Amning	Evidens- bedømmelse
<b>Danmark</b>				
- Dermatologi(1)	2017	TNF, anti-IL, ANDR	+/+	%
- Gastroenterologi(2)	2017	TNF, anti-IL, ANDR,	+/+	Oxford
- Reumatologi(3)	2014	TNF, anti-IL, MONO, ANDR	+/+	%
- Statens Serum Institut(4)	2011	TNF, MONO, ANDR	+/-	%

- Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin (5)	2017	TNF, anti-IL	+/-	%
<b>Norge</b>				
- Reumatologi(6)	2016	TNF, anti-IL, MONO	+/+	%
<b>Sverige</b>				
- Gastroenterologi(7)	2012	TNF	+/+	%
- Obstetrik(8)	2015	TNF, anti-IL, MONO, ANDR,	+/+	FASS
- Reumatologi(9)	2015	TNF, anti-IL, MONO, ANDR,	+/+	FASS
<b>England</b>				
- Dermatologi(10)	2017	TNF	+/-	%
- Gastroenterologi(11)	2012	TNF	+/-	%
- Reumatologi(12)	2016	TNF, anti-IL, MONO, ANDR	+/+	NICE
<b>Australien</b>				
- Gastroenterologi(13)	2017	TNF, anti-IL, ANDR	+/+	%
- Reumatologi(14)	2017	TNF, anti-IL, MONO, ANDR	+/+	%
- Dermatologi(15)	2017	TNF, anti-IL	+/+	ADEC
<b>Canada</b>				
- Gastroenterologi(16)	2016	TNF, ANDR	+/+	GRADE
<b>USA</b>				
- Reumatologi(17)	2019	Udarbejdes		
- Up to date.com(18)	2017	TNF, anti-IL, MONO, ANDR	+/+	%
<b>European Crohns and Colitis Organization (19)</b>	2017	TNF, ANDR	+/+	Oxford

Table over fagselskabers guidelines vedrørende gravide og/eller ammende og biologisk behandling.

Årstal angiver seneste opdatering. Lægemidler angiver hvilke biologiske lægemidler, der omtales. Gravid/amning: angiver hvorvidt disse grupper omtales (+) eller ej (-). Evidensniveau: angiver hvilket system, der anvendes til at vurdere evidensen.

Forkortelser: TNF = TNF-alfa hæmmer, anti-IL = Interleukin-hæmmer, MONO = Monoklonale antistoffer, CYTKIN = Cytokiner, ANDR = Andre. Oxford = Oxford Centre for Evidence-based Medicine kategorier, FASS = den svenske lægemiddelindustriforenings kategorier, NICE = National Institute for Health and Care Excellence (det engelske sundheds instituts kategorier), ADEC = Australian Drug Evaluation Committee, GRADE = The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

#### Referencer:

1. <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Guideline20DDS202.20generations20immunomodulatorisk20behandling20Final20Maj202017.pdf>
2. [http://www.dsgh.dk/images/guidelines/wordversion/IBD\\_ved\\_graviditet\\_og\\_amning.docx](http://www.dsgh.dk/images/guidelines/wordversion/IBD_ved_graviditet_og_amning.docx)
3. <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=31>
4. [https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedtbladet/2011/maanedtblad\\_nr\\_6\\_juni\\_2011/biologisk\\_behandling\\_need\\_to\\_know](https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedtbladet/2011/maanedtblad_nr_6_juni_2011/biologisk_behandling_need_to_know)

5. <http://www.rads.dk/behandlingsvejledninger/gigt>
6. [http://legeföreningen.no/PageFiles/229641/Oppstart og oppfølging av biologiske medikamenterMai2016.pdf](http://legeföreningen.no/PageFiles/229641/Oppstart_og_oppfølging_av_biologiske_medikamenterMai2016.pdf)
7. [http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/Riktlinjer\\_Crohn.pdf](http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/Riktlinjer_Crohn.pdf)
8. <https://www.sfog.se/media/104100/reuma.pdf>
9. [http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2017/03/rek\\_gra\\_2017.pdf](http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2017/03/rek_gra_2017.pdf) (samme som ovenstående)
10. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):628–36.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#conception-and-pregnancy>
12. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016 Sep;55(9):1693–7.
13. [http://cart.gesa.org.au/membes/files/Clinical Guidelines and Updates/2017 IBD guidelines DRAFT for consultation 20102017.pdf](http://cart.gesa.org.au/membes/files/Clinical_Guidelines_and_Updates/2017_IBD_guidelines_DRAFT_for_consultation_20102017.pdf)
14. [https://rheumatology.org.au/gps/documents/ARAPregnancyPrescribingnotes29Aug17\\_000.pdf](https://rheumatology.org.au/gps/documents/ARAPregnancyPrescribingnotes29Aug17_000.pdf)
15. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2017 May 23.
16. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):734–757.e1.
17. Guideline forventes færdig i 2019  
<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Reproductive-Health-in-Rheumatic-Diseases>
18. <https://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation>
19. <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science.html>

### Obstetrisk udkomme i de enkelte sygdomsgrupper

I de følgende sygdomsgrupper findes den største erfaring med brug af biologisk medicin. Indikationen er svær sygdom. Ofte vælges at seponere den biologiske medicin med risiko for relaps, hvilket kan medføre at sygdommen bliver refraktær for behandling. Nedenfor gennemgås risiko for obstetriske komplikationer ved disse sygdomme

	Præeklampsi	Præterm fødsel	IUGR
RA velbehandlet	Ingen forskel	Ingen forskel	Ingen forskel
RA opblussen	Ingen forskel	1.5-2x højere risiko	1.5-2x højere risiko
Primær Sjøgren	Ikke underøgt	Ingen forskel	3000g vs 3400g
SLE	22.5%vs 7.6%(OR 3)  Eklampsi: 0.5 vs 0.09%(OR 4.4)	20%vs 8%(OR2.4)	5.6%vs 1.5%(OR2.6)
IBD	Ingen forskel	OR 1.4-3.4	Ingen forskel

**Rheumatoid Arhrit (RA):** For kvinder med velbehandlet RA er graviditetsudkomme som for andre kvinder (1) hvorimod høj sygdomsaktivitet medfører øget risiko for dårligt udkomme (2). De Man et al fandt at blandt 152 hollandske RA gravide med singleton graviditeter var højt niveau af sygdomsaktivitet i tredje trimester associeret med lav fødselsvægt, kontrolleret for mange faktorer bla. rygning, mors alder og prednisolonbrug. Prednisolonbrug under graviditeten var relateret til lavere vægt ved fødsel, tidligere fødsel (gns 1 uge) og oftere før uge 37 sammenlignet med RA gravide der ikke fik prednisolon.

I et amerikansk studie med 440 gravide med RA fandt Bharti et al at sygdomsaktivitet i tidlig graviditet var prædiktør for præterm fødsel og lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder (SGA) (2)

**Sjøgren:** Obstetrisk udkomme ved Primær Sjøgren(PSS) er kun undersøgt i små case controlstudier (N=16-20). Det ser ud til at PSS er associeret med lavere fødselsvægt (3). Ingen øget risiko for præterm fødsel. (4).

**Systemisk Lupus Erythromatosus (SLE):** et stort amerikansk studie fra 2008 med over 13.000 gravide med lupus fandt øget risiko for dårligt obstetrisk udkomme både hvad angår præeklampsi/eklampsi, IUGR og præterm fødsel. Et nyere studie (6), hvor de dårligste SLE (svær nefritis og lungeinvolvering) var ekskluderet, fandt man at jo højere sygdomsaktivitet målt på flares og antihypertensiv behandling, jo dårligere obstetrisk udkomme (præterm fødsel 9%, IUGR 10%).

### Inflammatory Bowl disease (IBD)

**Ulcerative Collitis (UC):**En dansk registerundersøgelse omfattende 5.787 kvinder indlagt med diagnosen UC i perioden fra 1982-92 viste, at 1.015 kvinder i perioden havde 1.531 enkeltfødsler, heraf 569 før diagnosen blev stillet. Sammenlignet med en seks gange større kontrolgruppe af



matchede raske gravide, fandtes der ingen øget risiko for lav fødselsvægt (gestationsalder 37+0). Præterm fødsel var øget ved fødsler efter, at diagnosen var blevet stillet (OR 1.4, 95 % CI: 1.1-1.9) og især i forbindelse med indlæggelse under graviditeten (OR 3.4; 95 % CI: 1.8-6.4) (7).

**Morbus Crohn (MC):** I en stor dansk, registerbaseret undersøgelse, hvor 510 børn født af kvinder med MC i perioden 1982-92 indgik, fandtes signifikant mindre fødselsvægt end hos en sammenlignelig kontrolgruppe. Hyppigheden af præterm fødsel var ligeledes større hos Crohn-patienter end hos kontrolgruppen. I en nyere dansk undersøgelse fandtes kun øget risiko for præterm fødsel, men ikke forskel i fødselsvægt, hos kvinder med høj sygdomsaktivitet (8). Tilsvarende resultater findes i udenlandske undersøgelser (9)

Ref:

1: Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3196-20

2: Disease Severity and 10%) Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project.

Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, Chambers CD  
*J Rheumatol.* 2015 Aug; 42(8):1376-82.)

3: . Hussein SZ, Jacobsson LTH, Lindquist PG, et al. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology.* 2011;50:1612-7

4: Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, et al. Sjögren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med.* 1991

5: A national study of the complications of lupus in pregnancy.

Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH  
*Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug; 199(2):127.e1-6.

6 Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcome in a Prospective, Multiethnic Cohort of Lupus Patients. *Annals of internal medicine.* 2015;163(3):153-163. doi:10.7326/M14-2235.

7: Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3165-70

8: Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1947-54.

9: Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. Bortoli A, Pedersen

N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, Ardizzone S, Sanroman AL, Gisbert JP, Arena I, Riegler G, Marrollo M, Valpiani D, Corbellini A, Segato S, Castiglione F, Munkholm P, European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) Study Group of Epidemiologic Committee (EpiCom). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct; 34(7):724-34.

Appendiks

Tabel: summering af biologisk medicin og graviditet

Biologisk Medicin	Target	Type	Indikation	Antal cases	Brug under graviditet	Amning	Vaccination	Placenta passage
Infliximab	Binder sig til TNF $\alpha$ og blokerer dennes virkning - medfører nedsat cytokin produktion	TNF $\alpha$	Moderat til svær morbus crohn Svær colitis ulcerosa Reumatoid arthritis Spondylarthritis Psoriasisarthritis Juvenil idiopatisk arthritis Moderat til svær psoriasis	66	Ingen misdannelser. Kan anvendes Det tilrådes at stoppe behandlingen senest i GA 30. Ved behov kan behandlingen dog fortsætte resten af graviditeten.	Frarådes ikke	Levende vacciner frarådes i første leveår. Øvrige vacciner kan gives.	Aktiv transport
Adalimumab	-do-	TNF $\alpha$	Som for infliximab	70	Som for infliximab Ingen misdannelser	Frarådes ikke	Som for infliximab	Aktiv transport
Golimumab	-do-	TNF $\alpha$	Som for infliximab		Som for infliximab	Frarådes ikke	Som for infliximab	Aktiv transport
Eterncept	-do-	TNF $\alpha$	Som for infliximab		Som for infliximab	Frarådes ikke	Som for infliximab	Aktiv transport
Certolizumab pegol	-do-	TNF $\alpha$	Som for infliximab	339	Kan anvendes. Kan vælges fremfor de øvrige pga. passiv placentapassage. Ingen rapporterede misdannelser	Frarådes ikke	Som for infliximab	Passiv transport

Biologisk Medicin	Target	Type	Indikation	Antal cases	Brug under graviditet	Amning	Vaccination	Placenta passage
Rituximab	antigen CD20 på B-lymfocytter	Monoklonal	Svær RA Lymfom Granulomatose Myastenia Gravis ITP/TTP	90	Frarådes Kan hvis nødvendigt bruges i første trimester. B-celle mangel ved brug i 2 og 3. trimester	Frarådes, dog koncentration 240 gange laver i ammemælk	Ja, dog ikke levende vaccine hvis eksponering efter 22. GA	Aktiv transport fra GA 14
Trastuzumab	IgG målrettet mod HER2 receptorer	Monoklonal	HER2 positiv mamma cancer	19	Frarådes. Oligohydramnios, formentlig reversiblet. Ingen misdannelser	Ingen oplysninger frarådes	Ingen informationer	Aktiv transport fra GA 14
Bevacimab	målrettet mod VEGF-receptor	Monoklonal	colon cancer, metastisk mamma cancer, ikke-små cellet lunge cancer, renal celle cancer, ovarie, tuba og peritoneal cancer	0	Frarådes	Ingen oplysninger	Ingen informationer	Ingen oplysninger
Panitumumab og Cetuximab	EGF-receptor inhibitors	Monoklonale	colon cancer,	0	Frarådes, dyrstudier vist risiko for spontan abort	Ingen oplysninger	Ingen informationer	Ingen oplysninger
Catumavomab og Ofatumumab		Monoklonal	CLL	0		Ingen oplysninger	Ingen informationer	Ingen oplysninger

Biologisk Medicin	Target	Type	Indikation	Antal cases	Brug under graviditet	Amning	Vaccination	Placenta passage
Ipilimumab	blokerer inhibitionen af T-celle aktivering	Monoklonal	Inoperabel og metastatisk malignt melanom	0	Frarådes	Frarådes Måling i 1 case: lavere niveauer i mælk, 21 dage efter ammede casen uden problemer	Ingen information	Ingen oplysninger
Brentuximab Vedotin		Monoklonal	Hodgkins lymfom	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Pertuzumab	binder til HER2	Monoklonal	HER2 pos mamma cancer	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Obinutuzumab	binder til overfladantigenet CD20, på B-lymfocytter	Monoklonal	CLL med co-morbiditet, der udelukker anden behandling. Follikulært lymfom	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Nivolumab	Binder sig til PD-1 på T-cellerne	Monoklonalt	metastatisk planocellulært ikke-små-celler lunge c, fremskreden renalcelle c., fremskreden Hodgkins lymfom	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger

Biologisk Medicin	Target	Type	Indikation	Antal cases	Brug under graviditet	Amning	Vaccination	Placenta passage
Pembrolizumab	binder til PD-1-receptor på T-cellerne	Monoklonal	inoperabel malignt melanom, metastatisk ikke små-cellet lunge c, recidiverende Hodgkins lymfom efter autolog stamcelle transplantation	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Blinatomomab	binder til CD3 på T-lymfocytten og CD19 på den maligne B-lymfoc	Monoklonal	recidiverende eller refraktær Philadelphia-kromosomnegativ B-celle precursor akut lymfoblastær leukæmi	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Elotuzumab	rettet imod SLAMF7-proteinet på myelomceller	Monoklonal	Myelomatose	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger
Daratumumab	Binder til CD38 receptor på myelomceller	Monoklonal	Myelomatose	0	Frarådes	Frarådes	Ingen information	Ingen oplysninger

Biologisk Medicin	Target	Type	Indikation	Antal cases	Brug under graviditet	Amning	Vaccination	Placenta passage
Daclizumab	Interleukin-2 receptor antagonist	IgG1 antistof	Attakvis multiple sklerose	36	Pauseres 3 mdr. før graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner op til 4 mdr. efter behandling	Aktiv transport
Basiliximab	Interleukin-2 receptor antagonist	IgG1 antistof	Forebyggelse akut organ afstødning	0	Pauseres 4 mdr. før graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen data	Aktiv transport
Anakinra	Rekombinant interleukin-1-receptorantagonist	Rekombinant protein	Rheumatoid Arthritis, CAPS	20	Kan bruges hvis anden behandling ikke toleres	Ingen data, formodes ikke at medføre en risiko	Ingen levende vacciner	Evidens for transport over placenta
Ustekinumab	Interleukin-12 og 23 hæmmer	IgG1 antistof	Psoriasis vulgaris, Mb Crohn	67	Pauseres 15 uger inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner 15 uger inden for behandling	Aktiv transport
Tocilizumab	Interleukin-6 hæmmer	IgG1 antistof	Rheumatoid artrit, systemisk/polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, kæmpecellearteritis	180 prospektive cases, 108 retrospektive cases	Pauseres 3 måneder før graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner	Aktiv transport
Canakinumab	Interleukin-1 hæmmer	IgG1 antistof	Periodiske febersyndromer, Urinsyregigt, Systemisk juvenil idiopatisk artrit	8	Pauseres 5 måneder før graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner	Aktiv transport

Secukinumab	Interleukin-17 hæmmer	IgG1 antistof	Psoriasis, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis	0	Pauseres 19 uger inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner	Aktiv transport
Ixekizumab	Interleukin-17 hæmmer	IgG4 antistof	Psoriasis	0	Pauseres 9 uger inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner	Aktiv transport
Natalizumab	Hæmmer interaktionen med integrin og adhesion-molekyler	IgG4 antistof	Multiple sklerose	376	Bør pauseres 3 måneder inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen information	Aktiv transport
Abatacept	Hæmmer aktivering af T-celler	Fusionsprotein bestående af CTLA-4 og IgG1	Rheumatoid arthritis, psoriasisartrit, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis	151	Bør pauseres 10 uger inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner 3 måneder inden for behandling	Aktiv transport
Eculizumab	Hæmmer terminal komplement aktivering	Hybridt IgG2/IgG4 antistof	Paroksyttisk nocturnal hæmoglobinuri, atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom	76	Specialist opgave. Synes tilladeligt at bruge under graviditet	Kan ikke anbefales	Pt. Bør vaccineres med meningokok vacciner 2 uger før behandling	Aktiv transport
Belimumab	Hæmmer B-celler	IgG1 antistof	SLE (autoantistofpositiv)	182	Bør pauseres 4 måneder inden graviditet. Specialist opgave	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner samtidig med behandling og 30 dage inden	Aktiv transport

Belatacept	Hæmmer aktivering af T-celler	Fusionsprotein bestående af CTLA-4 og IgG1	Forebyggelse akut organafstødning	0	Bør ikke bruges	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner 3 måneder inden for behandling	Aktiv transport
Vedolizumab	Hæmmer selektiv migration af T-celler	IgG1	Colitis ulcerose, Mb. Crohn	105	Bør pauseres inden graviditet	Kan ikke anbefales	Begrænset information	Aktiv transport
Alemtuzumab	Antistof mod CD52, medfører lysis af lymfocytter	IgG1	Multiple sklerose	196	Bør pauseres 4 måneder inden graviditet	Kan ikke anbefales	Ingen levende vacciner	Aktiv transport



Søgestreng eksempel for interleukin hæmmere:

("Daclizumab"[Supplementary Concept] OR "Daclizumab"[All Fields])

OR

("interleukin 1 receptor antagonist protein"[MeSH Terms] OR "interleukin 1 receptor antagonist protein"[All Fields] OR "anakinra"[All Fields])

OR

("Ustekinumab"[MeSH Terms] OR "Ustekinumab"[All Fields])

OR

("Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[All Fields])

OR

("Canakinumab"[Supplementary Concept] OR "Canakinumab"[All Fields])

OR

("Secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Secukinumab"[All Fields])

OR

("Ixekizumab"[Supplementary Concept] OR "Ixekizumab"[All Fields])

OR

("Filgrastim"[MeSH Terms] OR "Filgrastim"[All Fields])

OR

("Molgramostim"[Supplementary Concept] OR "Molgramostim"[All Fields])

OR

("Lenograstim"[Supplementary Concept] OR "Lenograstim"[All Fields])

*Biologisk medicin og graviditet 2018*

OR

("pegfilgrastim"[Supplementary Concept] OR "pegfilgrastim"[All Fields] OR "lipegfilgrastim"[All Fields])

OR

("aldesleukin"[Supplementary Concept] OR "aldesleukin"[All Fields])

OR

("Natalizumab"[MeSH Terms] OR "Natalizumab"[All Fields])

OR

("Abatacept"[MeSH Terms] OR "Abatacept"[All Fields])

OR

("Eculizumab"[Supplementary Concept] OR "Eculizumab"[All Fields])

OR

("Belimumab"[Supplementary Concept] OR "Belimumab"[All Fields])

OR

("Belatacept"[All Fields])

OR

("Vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "Vedolizumab"[All Fields])

OR

("Alemtuzumab"[Supplementary Concept] OR "Alemtuzumab"[All Fields])

)

AND

("pregnancy"[MeSH Terms]

*Biologisk medicin og graviditet 2018*

OR "pregnancy"[All Fields]

OR "obstetric"[All Fields]

OR "perinatal"[All Fields]

OR "fetus"[MeSH Terms]

OR "fetus"[All Fields]

OR "fetal"[All Fields]

OR "breast feeding"[MeSH Terms]

OR "breast feeding"[All Fields]

OR "breastfeeding"[All Fields]

OR "abortion, spontaneous"[MeSH Terms]

OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields])

OR "spontaneous abortion"[All Fields]

OR ("spontaneous"[All Fields] AND "abortion"[All Fields])

OR "miscarriage"[All Fields]

OR (preterm[All Fields] AND ("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]))) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "premature rupture of membranes"[All Fields])

OR "premature labour"[All Fields]

OR "obstetric labor, premature"[MeSH Terms]

OR ("obstetric"[All Fields] AND "labor"[All Fields] AND "premature"[All Fields])

OR "premature obstetric labor"[All Fields]

OR ("premature"[All Fields] AND "labor"[All Fields])

*Biologisk medicin og graviditet 2018*

OR "premature labor"[All Fields]

OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms]

OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields])

OR "congenital abnormalities"[All Fields]

OR ("fetal"[All Fields] AND "malformation"[All Fields])

OR "fetal malformation"[All Fields]

OR "pre-eclampsia"[MeSH Terms]

OR "pre-eclampsia"[All Fields]

OR "preeclampsia"[All Fields]

OR "hellp syndrome"[MeSH Terms]

OR ("hellp"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields])

OR "hellp syndrome"[All Fields]

OR "hellp"[All Fields]

OR "fetal growth retardation"[MeSH Terms]

OR ("fetal"[All Fields] AND "growth"[All Fields] AND "retardation"[All Fields])

OR "fetal growth retardation"[All Fields]

OR ("intrauterine"[All Fields] AND "growth"[All Fields] AND "restriction"[All Fields])

OR "intrauterine growth restriction"[All Fields]

OR "postpartum haemorrhage"[All Fields]

OR "postpartum hemorrhage"[MeSH Terms]

OR ("postpartum"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields])

*Biologisk medicin og graviditet 2018*

OR "postpartum hemorrhage"[All Fields]

OR ("postpartum"[All Fields] AND "bleeding"[All Fields])

OR "postpartum bleeding"[All Fields]

)

AND

("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Danish[lang]))