

Svangerskap ved revmatiske sykdommer

Marianne Wallenius

Overlege PhD

Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer

St Olavs Hospital, Trondheim

og

førsteamanuensis

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU, Trondheim

Tromsø

30.11.18

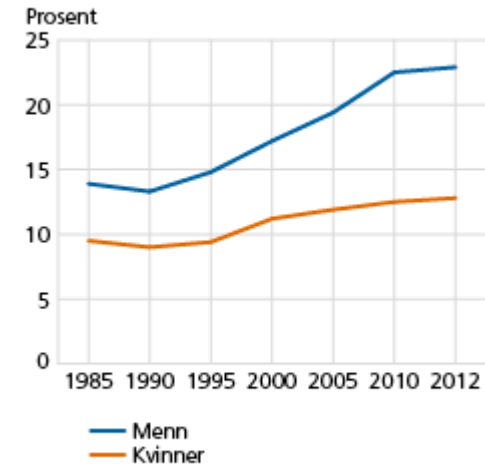
Svangerskap og revmatiske sykdommer

- Fertilitet
- Svangerskap
 - Hva må man tenke på generelt?
 - Inflammatoriske leddsykdommer
 - SLE
- Medikamenter hos kvinner som ønsker barn
- Etter fødselen
- Medikamenter hos menn som ønsker barn

Fertilitet

- **Barnløshet blant norske menn og kvinner ved 45 års alder 1985-2012:**

Figur 1. Andel barnløse menn og kvinner i Norge. 45 år. 1985-2012



Kilde: Befolkningsstatistikk, Født, Statistisk sentralbyrå.

- **Rundt 10 % av den generelle befolkning vil ha perioder med eller stabil ufrivillig barnløshet***
 - Siden kvinner venter stadig lenger med å få sitt første barn, forventes dette estimatet å øke

Kronisk inflammatorisk revmatisk sykdom kan påvirke fertiliteten ved ulike mekanismer

- *Fysisk*
- *Psykisk*
- *Hormonelt*
- *Immunologisk*
- *Medikamenter*

*Kilde: Norsk Helseinformatikk

Færre barn blant patientene - hvorfor? Clowse

ME et al. Arthritis Care Res 2012;64:668-74

- Bekymringer
 - Negativ påvirkning av medikamenter på barnet
 - Negativ påvirkning av sykdommen på barnet
 - Stopp i medisineringsen kan forårsake oppbluss av sykdommen eller mer smarter
 - Problemer med å ta hånd om barnet
 - Vil mitt barn arve sykdommen?

RA = revmatoid artritt, SLE = systemisk lupus erytematosus

[Rheumatology \(Oxford\)](#). 2018 Jun 1;57(6):1072-1079. doi: 10.1093/rheumatology/key049.

Women with systemic lupus erythematosus get pregnant more easily than women with rheumatoid arthritis.

[Götestam Skorpen C](#)^{1,2}, [Lydersen S](#)³, [Gilboe IM](#)⁴, [Skomsvoll JF](#)⁵, [Salvesen KÅ](#)^{6,7}, [Palm Ø](#)⁴, [Koksvik HSS](#)⁵, [Jakobsen B](#)⁵, [Wallenius](#)

Fertilitet i RA vs SLE

- RevNatus register
 - RA n=180
 - SLE n=53
- Studiemål
 - sammenligne andel som ble gravid
 - sammenligne svangerskapsutfall: levende fødte eller svangerskapstap
 - sammenligne tid til svangerskap

RAND36 ble brukt for å sammenligne HRQoL hos de som ble gravide og de som ikke ble gravide innen hver diagnosegruppe

RA vs SLE

- 89% av SLE kvinner og 72% av RA kvinner ble gravide i observasjonsperioden
 - svangerskaps ratio SLE vs RA 1.91 (95% CI: 1.27, 2.88)
- 15% av SLE kvinner og 36% av RA kvinner brukte ≥ 12 måneder på å bli gravid
 - en indikasjon på subfertilitet i RA gruppen

RA vs SLE

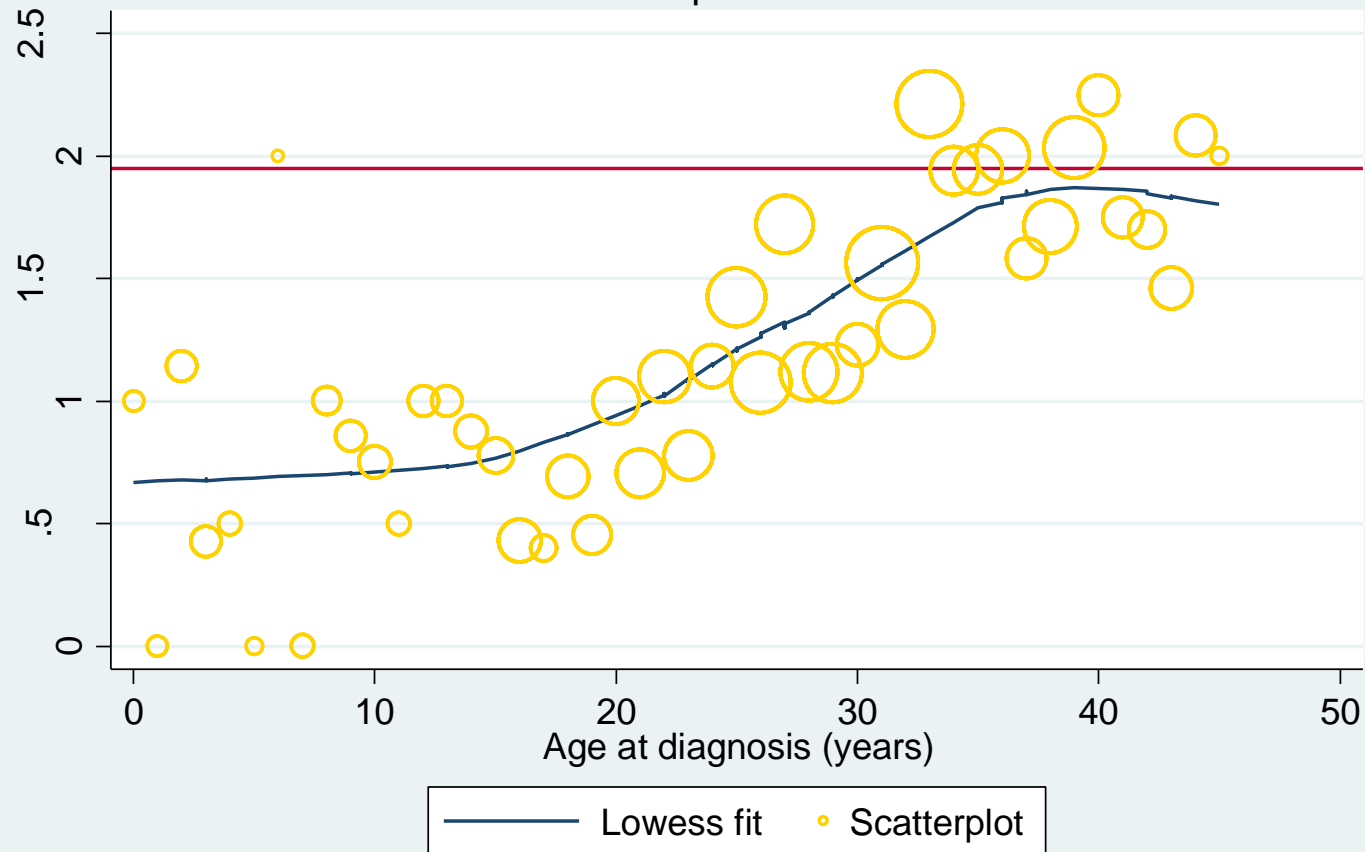
- Tid til svangerskap (TTP): tiden i måneder mellom svangerskapsønske og første dag i siste menstruasjonsperiode før svangerskap:
 - Median TTP: SLE 3.0 måneder, RA 7.0 måneder ($p=0.001$)
 - Faktorer med påvirkning av forlenget TTP hos RA kvinner: mors alder, medikamenter (NSAIDs), lav HRQoL
- Lav HRQoL var mest uttalt hos kvinner med SLE som ikke ble gravide
- Lave skår i de fysiske domenenene hos kvinner med RA både blant de gravide og ikke-gravide

Fertilitet hos kvinner med inflammatoriske leddsykdommer (Wallenius M et al. 2011) Studie basert på data fra Nor-DMARD og MFR. Aldersmatchede kontroller fra Folkeregisteret

	Antall kvinner n	Barnløse kvinner n (%)	p-value
Pasienter total	631	206 (32.6)	<0.001
Kontroller totalt	63100	16658 (26.4)	
RA pasienter	338	96 (28.4)	0.09
RA kontroller	33800	8281 (24.5)	
OCA pasienter	218	67 (30.7)	0.03
OCA kontroller	21800	5341 (24.5)	
JIA pasienter	75	43 (57.3)	0.004
JIA kontroller	7500	3067 (40.9)	

RA = revmatoid artritt, OCA = andre kroniske artritter: spondylartritt, psoriatis artritt og uspesifisert artritt, JIA = juvenil idiopatisk artritt. MFR= medisinsk fødselsregister, Nor-DMARD= Norwegian disease modifying antirheumatic drug register

Mean number of children all patients



Hvorfor er fertiliteten redusert hos kvinner med artrittsykdom?

Brouwer J et al. ARD 2015

- Økt TTP* blant kvinner med RA. Hvorfor?
 - Blant 245 kvinner med RA: 42 % brukte mer enn 12 måneder på å bli gravid
- TTP assosiert med
 - alder, ingen barn fra før, sykdomsaktivitet (DAS 28), bruk av NSAIDs eller prednisolon før konsepsjon
 - OBS daglig dose av prednisolon > 7,5 mg
- **Ikke** assosiert med økt TTP:
 - røyking, sykdomsvarighet, RF, anti-CCP, bruk av MTX eller SAZP før konsepsjon

TTP = tid til svangerskap (tid fra pasienten stopper med prevensjon til konsepsjon)

MTX = methotrexate, SAZP = sulphasalazine

Budskap

- **Ved fertilitetsproblemer: henvis raskt til fertilitetsutredning**
- **Ikke vent i måneder og år!**

Hvordan planlegge et svangerskap

Pasienten må ta ønske om svangerskap opp med sin revmatolog

Revmatologen og revma-sykepleieren bør spørre pasienten om hun har tanker om svangerskap

Revmatologen må vurdere sykdomsaktivitet

- ved tegn til aktiv sykdom som ikke ser ut til å være under kontroll, bør man vente med svangerskap til sykdommen er bedre kontrollert
- har pasienten andre sykdommer som kan ha betydning ved et svangerskap
 - psoriasis
 - inflammatorisk tarmsykdom
 - uveitt
 - annen komorbiditet

Revmatologen må vurdere om pasienten skal bytte til medisin som er forenlig med svangerskap

- ta bort methotrexate og evt erstatte med annen medisin

Hvordan planlegge et svangerskap

- Har pasienten organskader eller andre kompliserende faktorer?
 - f.eks. ved SLE: nyreaffeksjon, antifosfolipidantistoffer, anti-SSA/SSB
- Ved antatt kompliserte svangerskap bør man ha en felles konsultasjon mellom pasient, revmatolog, gynekolog/obstetriker og spesialister innen de affiserte organer (nyrelege, hematolog, annen spesialist)
 - gå gjennom mulige risikoer ved svangerskap sammen med pasienten
 - pasienten skal være best mulig informert

Et godt planlagt svangerskap og en informert og trygg pasient legger det beste grunnlag for et minst mulig komplisert svangerskap

Fødselstrender MFR data 1967 – 2009

	Artrittsykdommer (RA, PsA, SpA, JIA) ¹		Systemiske bindevevssykdommer(SLE , MCTD, Sjøgren, systemisk sclerose) ²	
Tidsperiode	Totalt antall fødsler	Gjennomsnittlig antall fødsler per år	Totalt antall fødsler	Gjennomsnittlig antall fødsler per år
1967 - 1979	645 (0.08%)	50	33 (0.004%)	2.5
1980 - 1989	1613 (0.3%)	161	96 (0.02%)	10
1990 - 1999	2508 (0.4%)	251	302 (0.04%)	30
2000 - 2009	2736 (0.5%)	274	420 (0.07%)	42

1. Wallenius M et al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. BMC Pregnancy and childbirth 2016

2. Wallenius M et al. Secular trends of pregnancies in women with inflammatory connective tissue disease. Acta Obstet Gynecol Scan 2015
MFR= medisinsk fødselsregister RA=revmatoid artritt PsA=psoriasis artritt SpA=spondylartritt JIA=juvenil idiopatisk artritt MCTD= mixed connective tissue disease SLE=systemisk lupus erytematosus

Svangerskap hos kvinner med inflammatorisk leddsykdom

Hvordan vil sykdommen arte seg i svangerskapet?

- RA: inntil 40% kan oppleve et oppbluss i svangerskapet
 - Høyest risiko for de som er positive for anti-CCP og/eller RF (de Man Y et al. 2008 og 2010)
- **Data fra det norske svangerskapsregisteret RevNatus:**
- Spondylartritt
 - En økning i sykdomsaktivitet ble observert i 2. trimester (Ursin K et al. Rheumatology 2018)
- PsA
 - Økt sykdomsaktivitet ble observert 6 måneder etter fødselen (Ursin K et al. Arthritis Care Res 2018)
- JIA
 - Økt sykdomsaktivitet ble observert 6 uker etter fødselen (Ursin K et al. J Rheumatology 2017)

Studier av svangerskapsutfall:

Utfall hos kvinner med inflammatorisk leddsykdom sammenlignet med utfall hos kvinner i generell befolkning

- **Størst risiko er assosiert med første svangerskap**

(Wallenius M et al. Arthritis Rheumatol 2011, Wallenius M et al. Scand J Gynecol 2014)

Spontane aborter forekommer hyppigere hos kvinner med RA enn i generell befolkning

- Wallenius M et al. J Rheumatol 2015:
 - Data fra MFR 1999-2009
 - 1578 kvinner med RA sammenlignet med 411130 kontrollkvinner
 - Tidlig SA (< uke 12) (26.2% RA, 21.6% REF): OR 1.2 (95% CI 1.1, 1.3)
 - Sen SA (uke 12-22) (4.5 % RA, 3.5% REF): OR 1.4 (95% CI 1.1, 1.7)
- Brouwer L et al. Arthritis Rheumatol 2015:
 - 162 svangerskap hos kvinner med RA: 17 % spontanaborterte
 - Tendens til en assosiasjon med: anti-CCP, økende maternell alder, tidligere bruk av MTX og høyere sykdomsaktivitet

RA = revmatoid artritt

SA = spontan abort

MFR = Medisinsk fødselsregister

OR = Odds ratio, 95% CI = 95% konfidensintervall

REF = kontrollkvinner fra generell befolkning

Svangerskapsutfall ved inflammatorisk leddsykdom

- Lav fødselvekt (BW) (< 2500 grams):
 - ↑ risiko (Skomsvoll 1998, Bowden 2001, de Man 2006: high disease activity RA, Lin 2010)
 - Avtagende risiko og ingen forskjell i nyere studier (Reed 2006, Wallenius 2016)
- Barn født små for gestasjonsalder (SGA): BW < 10 percentilen for aktuell gestasjonsalder (≥28 uker)
 - ↑ risiko (Skomsvoll 1998, Chakravarty 2006, de Man 2006: assosiert med bruk av prednisolon, Lin 2010, Nørgaard 2010, Wallenius 2011 (NOR-DMARD data): første svangerskap)
 - Ingen forskjell (Reed 2006, Wallenius 2016 (fødsler etter 1999))
 - **Avtagende forskjell: fra statistisk signifikant til ikke signifikant 1967-2009, MFR data** (Wallenius 2016)

Svangerskapsutfall ved inflammatorisk leddsykdom:

- Fødsel før termin (< 37 svangerskapsuker):
 - Stabil risiko gjennom flere tiår
 - ↑ risiko (Skomsvoll 1998, Reed 2006, de Man 2006: assosiert med høy sykdomsaktivitet og indirekte bruk av prednison, Nørgaard 2010, Wallenius 2011: første svangerskap, Wallenius 2016 MBRN data 1967-2009)

Svangerskapsutfall ved inflammatorisk leddsykdom:

- Perinatal mortalitet (dødfødsel og tidlig neonatal død < 7 dager etter fødsel)
 - Ikke påvist økt risiko (Nørgaard 2010, Wallenius 2014 (MFR data 1999-2009))
- Medfødte misdannelser
 - Avtakende risiko fra 1994-1997 til 2002- 2006 (Nørgaard 2010)
 - Ikke påvist økt risiko (Wallenius 2011, Wallenius 2014 (MFR data 1999-2009))

Svangerskapsutfall ved inflammatorisk leddsykdom: elektive keisersnitt (CS)

- Kvinner med artrittsykdom har høyere risiko for elektive keisersnitt enn kvinner i generell befolkning
- RA første svangerskap: CS hos 7,5% versus 3,7% i generell befolkning (justert Odds ratio (OR) 2,0) (MBRN data, Wallenius 2014)
- Blandet artrittpopulasjon (RA, SpA, PsA, JIA, uspesifisert artritt): 9,4% versus 3,3% i generell befolkning (justert OR 2,6) (Nor-DMARD data, Wallenius 2011)

SLE og svangerskap: sykdomsaktivitet

- **Studie fra RevNatus registeret** (Gøtestam Skorpen C et al. Arthritis Care Res 2017)
 - 145 kvinner med SLE var inkludert i studien
 - Stabile sykdomsskår gjennom svangerskapet (51% var i remisjon), men økt sykdomsaktivitet påvist 6 og 12 måneder etter fødselen
- Hvis sykdommen er aktiv rundt tidspunkt for konsepsjon er det vist 7x økt risiko for aktiv sykdom videre i svangerskapet sammenlignet med kvinner uten tegn til sykdomsaktivitet ved konsepsjon (Megan EB 2007, Clowse ME 2005)
- Vanligste manifestasjoner ved aktiv sykdom
 - Hud (25-90%)
 - Ledd (20%)
 - Hematologiske manifestasjoner (10-40%)

SLE og svangerskap

- **Spesielt viktig med risikovurdering før graviditet: obs organaffeksjon, spesielt nyre**
- **Risiko for komplikasjoner:**
- Første trimester
 - Trombocytopeni
- Senere i svangerskapet
 - Proteinuri
 - Hypertensjon
 - Preeklampsi (>uke 20)

SLE og svangerskapsutfall

(Bundhun Pk et al 2016 and Smyth A et al. 2010 (metaanalyse), Clowse MEB et al. 2008)

- Høyeste risikoer i første svangerskap (Wallenius M et al. 2014)
- **Maternelle risikoer**
 - Hypertensjon (16%)
 - Preeklampsi (8-30%)
 - **RevNatus data: risiko assosiert med sykdomsaktivitet** (Gøtestam Skorpen C et al. Ann Rheum Dis 2018)
 - Fødsel før termin (<uke 37)(20-40%)
 - Keisersnitt (akutte og elektive) 2x økt risiko sammenlignet med generell befolkning
 - Trombose (9-11 x økt risiko hos kvinner med SLE)
 - Postpartum infeksjoner (4 x økt risiko)
 - **Antifosfolipid antistoffer** øker risikoen ytterligere for hypertensjon, preeklampsi, lav fødselsvekt, preterm fødsel og trombose
 - OBS trippel positive, LAC positive kvinner, anti-beta2 GP (Kahmashta M et al. 2016, Pons-Estel GJ et al. 2017, Meroni PL Rheumapreg 2018)

SLE og svangerskapsutfall (Smyth A et al. 2010, Bundhun PK et al. 2016)

- **Risikoen for fosteret og den nyfødte**
- Spontane aborter (risiko redusert fra 43% på 1960 tallet til 17% etter år 2000)
- Small for gestational age (SGA) (21-30%)
- fødselsvekt < 2500 grams (20%)
- Gjennomsnittlig fødselsvekt er lavere hos nyfødte av SLE mødre enn barn av mødre i generell befolkning (Wallenius 2014, Smyth 2010)
- Perinatal død (4-6% vs <1%) (Wallenius M et al. 2014, Shand AW et al 2012 og Smyth A et al. 2010)
- Medfødte misdannelser (6-7% vs <3%) (Bundhun PK 2016, Wallenius M et al. 2014 og Liu J et al. 2012)

SLE og svangerskap

- SLE kvinner anbefales å bruke ASA (acetylsalisylsyre=Albyl E) 75 mg/dag i svangerskapet fra rundt uke 10 for å forebygge preeklampsi (Schramm AM et al. 2014)
- SLE kvinner med anti-fosfolipidantistoffer og en tidligere spontan abort i første trimester, bør bruke ASA allerede fra tidspunkt rundt konsepsjon
- SLE kvinner med obstetrisk antifosfolipid syndrom anbefales å bruke ASA og LMWH fra tidspunkt rundt konsepsjon (Andreoli L et al 2016, Lazzaroni M et al. 2016, Pons-Estel G et al. 2016)
- SLE kvinner anbefales å bruke **hydroxyklorokin (Plaquenil)** i svangerskap (Gøtestam Skorpen et al 2016):
 - Anti-inflammatorisk effekt
 - Anti-trombotisk effekt
 - Senker lipidnivået i blodet
 - Indikasjoner på at nivået av anti-fosfolipid antistoffer kan reduseres (Nuri E et al 2017, Sciascia S et al 2016)
 - Indikasjoner på at nivåer av anti-SSA/anti-SSB antistoffer kan reduseres (Izmirly PM et al 2012)
 - Max dose 200 mgx2/ dag (≤ 5 mg/kg/dag)

Medikamentell behandling

- Medikamentell behandling i svangerskap skal forebygge og/eller dempe sykdomsaktivitet i svangerskapet
- Risiko ved medisinsk behandling for foster/barn veies opp mot risiko som ubehandlet sykdom hos mor representerer for mor og foster
 - sykdomsaktivitet allerede ved konsepsjon kan påvirke placentering og blodtilførsel til fosteret negativt gjennom svangerskapet
 - aktiv sykdom kan gi dårlige vekstforhold for fosteret

Planlegging av svangerskapet er av største betydning

(Lazzaroni MG et al. J Autoimmun 2016, Andreoli L et al. 2017)

- **Planlegg:**
 - Medikamentell behandling ved konsepsjon, i svangerskap og etter fødselen
- Viktig med
 - remisjon eller lavest mulig sykdomsaktivitet ved konsepsjon
 - remisjon eller lavest mulig sykdomsaktivitet i svangerskapet
- Estimert at 50 -60 % av kvinner med RA behøver anti- inflammatorisk medikamentell behandling i svangerskapet

Medikamenter som absolutt ikke kan brukes ved svangerskap eller amming

- **Methotrexate**
 - må stoppes tre måneder før pasienten prøver å bli gravid
 - øker risiko for spontanabort og misdannelser hos fosteret
 - pasienten skal fortsette med folsyre 1 mg daglig gjennom hele svangerskapet
- **Leflunomid (Arava)**
 - sparsomt med humane data
 - lang halveringstid: utvaskingsprosedyre
- **Mycofenolat mofetil (CellCept)**
 - gir økt risiko for misdannelser hos fosteret
 - må stoppes minst 6 uker før pasienten prøver å bli gravid
 - kan erstattes med azathioprin (Imurel)
 - viktig at pasienten ikke har tegn til aktiv sykdom ved seponering
- **Cyclofosfamid (Sendoxan)**
 - høy risiko for misdannelser hos foster
 - reduserer fertiliteten ved kumulativ dose over 15 gram

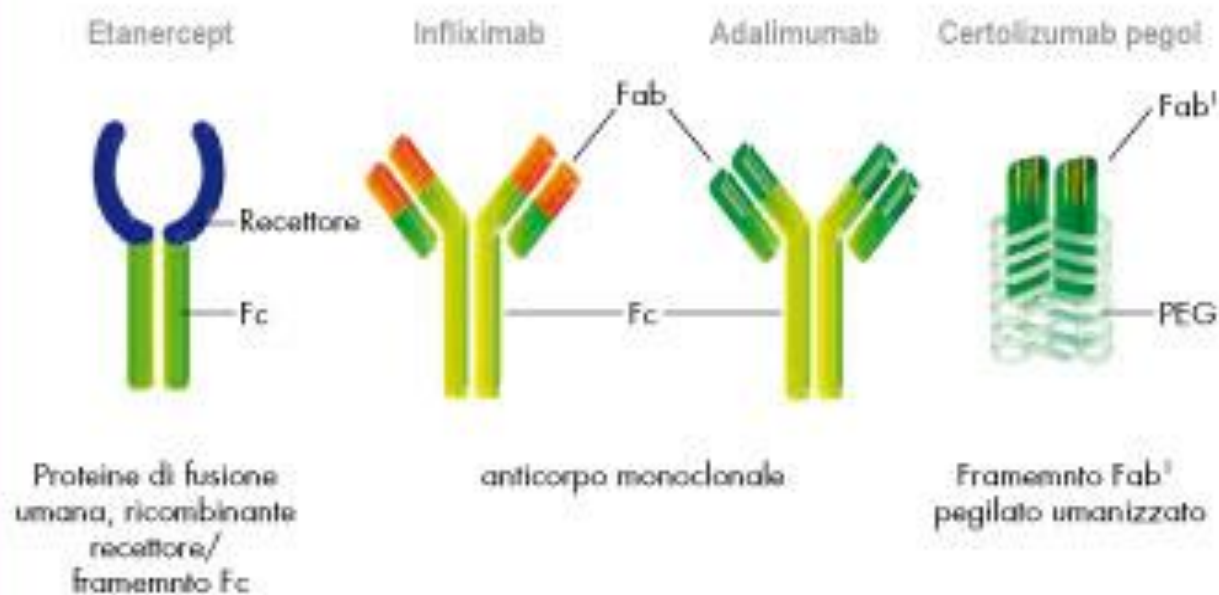
Sykdomsmodifiserende medikamenter som kan brukes i svangerskap og ved amming (Gøtestam Skorpen et al. 2016)

- **prednisolon**
 - bør tilstrebes å holde dosen på 7,5 mg daglig eller lavere brukt over tid
 - kan gi intraartikulære injeksjoner ved behov
 - Obs andre bivirkninger: blodsukker, beinhelse
- **sulphasalazine** (Salazopyrin)
 - max dose 2 gram daglig
 - gi folsyre 1 mg daglig gjennom hele svangerskapet
- **azathioprin** (Imurel)
 - dose ≤ 2 mg/kg/døgn
- **tacrolimus** (Prograf)
- **hydroxyklorokin** (Plaquenil) (Gøtestam Skorpen et al 2016, Ponticelli C et al. 2017)
 - **anbefales brukt i svangerskap hos alle kvinner med SLE**
 - **kan brukes ved amming**
 - **max dose ≤ 5 mg/kg/døgn eller 400 mg/d**
- **NSAIDs** (non- steroide antiinflammatoriske medikamenter)
 - kan brukes til svangerskapsuke 28-30, men ikke senere
 - kan gi uheldige bivirkninger hos fosteret ved bruk i siste trimester
 - anbefales å bruke NSAID med kort halveringstid (ibuprofen)

TNF-hemmere

- Kan brukes i svangerskap og ved amming hvis det foreligger indikasjon
- Forskjell på tnf-hemmere angående passasje over placenta
 - Certolizumab har lavest passasje av alle tnf-hemmere (Mariette X et al. ARD 2017)
 - har godkjenning av legemiddelmyndigheter i EU området for bruk i svangerskap og ved amming (jan 2018)
 - Etanercept har lavere passasje enn antistoffene
 - FK tekst endret for adalimumab i 2018: Brukes under graviditet kun dersom det er helt nødvendig. Kan brukes ved amming (Burmester G et al. ARD 2017)

Tre classi di inibitori del TNF- α



www.justmedical.com

Transplacental passasje av TNF hemmere

Mahadevan U et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol/Hepatol* 2012, doi:10.1016/j.chg.2012.11.011

Medikament	% av mors serum i navlestrengsblod ved fødsel
Adalimumab	179 %
Infliximab	160 %
Etanercept	7-30 % ^{1,2}
Certolizumab*	2-8 %

Forskjellene i placenta transport sent i svangerskapet kan skyldes ulikheter i medikamentstrukturen: komplett antistoff, Fc del av IgG eller ikke

***Pga mindre passasje over placenta har LIS anbefalingene åpnet for å velge certolizumab framfor andre tnf-hemmere hos kvinner som planlegger svangerskap**

¹Berthelsen BG et al. Etanercept concentration in maternal serum, umbilical cord serum and breastmilk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* (Oxford 2010;49(11):2225-27

²Murashima A et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis; drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4

TNF-hemmere i svangerskap

- Vurderes individuelt
 - positivitet for a-CCP/RF, erosiv sykdom, høy sykdomsaktivitet i tidligere svangerskap, aktiv sykdom ved konsepsjon, intoleranse for medikamenter
- Ikke holdepunkter for at medikamentgruppen øker risiko for misdannelser hos fosteret
 - påvirkning av immunsystemet hos fosteret?
 - økt infeksjonstendens?

Vaksinering

- Barnet kan ikke få levende vaksiner første halvår etter fødselen dersom mor har brukt TNF-hemmer eller annen biologisk behandling etter uke 22 i svangerskapet (Folkehelseinstituttet)
 - Norge: Rotavirus vaksine
 - Gjør en vurdering av sykdomsaktiviteten rundt uke 20 om behandlingen skal fortsette videre
 - Kan startes opp igjen 2-4 uker etter fødsel så fremt det ikke foreligger tegn til infeksjon
- Ved påvist medikamentkonsentrasjon ved fødsel:
 - Adalimumab: drug clearance 4 mndr etter fødsel
 - Infliximab: drug clearance 7,4 mndr
 - Kombinasjon av TNF-hemmer og thiopurin i svangerskap ga økt infeksjonsrisiko hos barnet etter fødsel sml med monoterapi med tnf-hemmer (RR 2,7)

Julsgaard M et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infections. *Gastroenterology* 2016;151:119-9

Biotilsvarende legemidler

- Ingen publiserte data så langt på bruk i svangerskap
- Svært ulik praksis i ulike land og mellom ulike spesialiteter

Bruk av annen biologisk behandling i forhold til svangerskap

- Anakinra (IL-1 hemmer) er beskrevet brukt i helt spesielle tilfeller hvor annen behandling ikke har hatt effekt på pasientens sykdom
- **Medikamenter som ikke anbefales brukt i svangerskap eller ved amming pga manglende eller svært sparsomme data:**
 - andre interleukinhemmere enn anakinra
 - rituximab
 - abatacept
 - belimumab

 - janus kinase hemmere (JAK hemmere)

Kontroller etter fødselen: artrittsykdommer og inflammatoriske bindevevssykdommer

- Inflammasjonen vil vanligvis blusse opp ilt det første året etter fødselen (er regelen, ikke unntaket!)
- Viktig å kontrollere sykdomsaktivitet og medikamentell behandling regelmessig første år etter fødselen
 - RevNatus: 6 uker, 6 og 12 måneder etter fødselen
 - Pasienter bør informeres om å kontakte fastlege eller revmatolog før avtalt kontroll hvis de merker økt sykdomsaktivitet

Reproduksjon hos menn med revmatisk sykdom

Sulphasalazine (SSZ)

- Teori: metaboliteten sulphapyridine virker toksisk på utviklingen av spermier (Toovey S, Gut 1981)
- >80% av menn som bruker SSZ utvikler endringer i spermene
 - oligospermia
 - Morfologiske endringer
 - Redusert motilitet
- Studie av 21 menn med Mb Crohn på behandling med SSZ
 - 72% utviklet reversibel oligospermi
 - 88% hadde abnormale funn ved sædanalyse
- Råd: Menn bør stoppe SSZ 3 måneder før konsepsjon

Flint J BSR and BHPR guidelines, Rheumatology (Oxford) 2016

Sands K et al. Review article AP&T 2015

Methotrexate (MTX)

- Tradisjonelt råd: stoppe med MTX 3 måneder før konsepsjon
- Ingen publisert internasjonal konsensus om bruk av MTX ved konsepsjon
- MTX kan indusere reversibel oligo/azoospermia
 - ingen rapporter på omfang av endringer i spermene
- Rapporter på impotens som gikk over etter seponering av MTX
(Blackburn WD et al. Arthritis Rheum 1989, Riba N et al. Med Clin 1996, Thomas E et al. J Rheumatol 2000)

- Studier har ikke påvist skadelige effekter på fosteret der far brukte MTX innen tre måneder før konsepsjon
 - Weber-Schöndorfer C et al. Rheumatology (Oxford) 2014

En ny systematisk review artikkel* konkluderer med at MTX brukt i dose opp til 30 mg ukentlig kan brukes av menn som ønsker å bli fedre

- **Likevel viktig å informere pasientene om at MTX kan påvirke spermiekvaliteten og dermed fertiliteten**

*Mouyis M et al. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2018

Sands J et al. Aliment Pharmacol Ther 2015

Flint J et al. BSR and BHPR guidelines, Rheumatology 2016

Medikamenter som kan brukes av menn ved konsepsjon

Methotrexate i dose inntil 30 mg/uke

Mycofenolat Mofetil (CellCept)

Azathioprin (Imurel) i dose inntil 2 mg/kg/dag

Hydroxyklorokin (Plaquenil)

Leflunomid (Arava)

Tacrolimus (Prograf)

Cyclosporin (cyclosporin A)

TNF-hemmere alle typer

Abatacept

Interleukinhemmere

Rituximab

Kortikosteroider

NSAIDs: stoppes hvis fertilitetsproblemer (Uzun B et al. Hum Exp Toxicol 2015)

Kolchisin

Mouyis M et al 2018

Flint J et al. BSR and BHPR Guidelines 2016

Sands et al. Review article 2015

Absolutt kontraindisert: cyclofosfamid (Sendoxan)

- Teratogen
- Bindes til DNA
- Kan gi sterilitet / infertilitet
- Menn bør få mulighet til å levere sæd til sædbank før oppstart av behandling
- **Råd: bruk prevensjon minst 6 måneder etter avsluttet behandling**

Mouyis M et al 2018

Flint J et al 2016

Hovedbudskap:

**Svangerskap hos
pasienter med
inflammatoriske
revmatiske sykdommer
må planlegges!**