



## Nationell riktlinje

2020

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

# Fertilitet, graviditet och amning vid inflammatorisk tarmsjukdom

**Datum för fastställande:** 2020-02-01  
**Datum för översyn:** 2021-02-01  
**Datum för revidering:** 2022-02-01

### Arbetsgruppens ordförande:

Jan Marsal - Skånes universitetssjukhus (gastroenterologi, immunologi) [jan.marsal@med.lu.se](mailto:jan.marsal@med.lu.se)

### Arbetsgruppens medlemmar:

Sven Almer - Karolinska universitetssjukhuset (gastroenterologi, hepatologi)  
Jonas Bengtsson - Sahlgrenska universitetssjukhuset (kirurgi)  
Gabriella Bröms - Danderyds sjukhus (epidemiologi, gastroenterologi)  
Charlotte Höög - Stockholm Gastro Center (gastroenterologi, endoskopi)  
Karin Källén - Lunds universitet, Janusinfo (epidemiologi, läkemedel)  
Petter Malmborg - Sachska barnsjukhuset (barngastroenterologi)  
Pär Myrelid - Universitetssjukhuset i Linköping (kirurgi)  
Anna Sand - Karolinska universitetssjukhuset (obstetrik)  
Gabriele Wurm Johansson - Skånes universitetssjukhus (endoskopi)

### Granskat av Arbets- och Referensgrupper (ARG) inom Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi (SFOG):

F-ARG (familjeplanering)  
Fert-ARG (fertilitet och ofrivillig barnlöshet)  
Hem-ARG (hemostasrubbningsar)  
Perinatal-ARG (perinatologi)  
Ur-ARG (urogynkologi och vaginal kirurgi)

### Övriga remissinstanser som granskat dokumentet:

Svenska Barnläkarföreningen (BLF)

# Innehåll

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>2</b>
<b>Introduktion</b> .....	<b>5</b>
<b>Hereditet</b> .....	<b>5</b>
<b>Fekunditet, frivillig barnlöshet och cervikal dysplasi</b> .....	<b>5</b>
<b>Sjukdomens påverkan på graviditetsutfall</b> .....	<b>6</b>
<b>Graviditetens påverkan på sjukdomsförloppet</b> .....	<b>6</b>
Skovrisk postpartum och under amning .....	7
<b>Sambedömning med olika specialiteter</b> .....	<b>7</b>
<b>Män (fertilitet, läkemedel, graviditetsutfall)</b> .....	<b>7</b>
<b>Läkemedelsbehandling av IBD i samband med graviditet</b> .....	<b>8</b>
Sulfasalazin och 5-ASA.....	9
Kortikosteroider.....	9
Tiopuriner .....	10
Allopurinol.....	10
Metotrexat.....	10
TNF-hämmare .....	11
Vedolizumab.....	12
Ustekinumab.....	12
Tofacitinib .....	12
Loperamid.....	13
Kolestyramin .....	13
Antibiotika.....	13
Intravenösa järnpreparat .....	13
<b>Tabell över läkemedel</b> .....	<b>14</b>
<b>Pediatriska aspekter på läkemedelsbehandling under graviditet och amning</b> .....	<b>15</b>
Vaccinationer.....	15
Amning .....	16
<b>Tromboembolism och antikonception</b> .....	<b>16</b>
<b>Kirurgi</b> .....	<b>17</b>
Rekonstruktiv kirurgi och fekunditet.....	17
Tarmresektioner och övrig kirurgi under graviditet .....	18
Förlossningssätt .....	18
<b>Endoskopi och radiologi</b> .....	<b>19</b>
<b>Jävsdeklarationer</b> .....	<b>20</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>21</b>

# Sammanfattning

## Bakgrundsinformation och aspekter inför graviditet

- Kontraception, graviditet och amning bör diskuteras tidigt i sjukdomsförloppet med varje kvinna med IBD oavsett ålder, eftersom det ofta finns frågor kring hur sjukdomen och dess behandling påverkar möjligheten att bli gravid, att genomgå graviditet, det nyfödda barnets hälsa och omvänt hur graviditet och barnafödande påverkar moderns IBD sjukdom.
- Om en av föräldrarna har ulcerös kolit (UC) eller Crohns sjukdom (CD) är livstidsrisken för att barnet utvecklar IBD cirka 3 %. Om båda föräldrar har IBD ökar risken för att barnet skall drabbas av IBD till omkring 35 %.
- På grund av den ökade risken för tromboembolism vid sjukdomsskov rekommenderas att patienter med IBD i första hand använder icke-östrogeninnehållande preventivmedel. I vissa situationer kan dock fördelarna med östrogeninnehållande medel överväga riskerna, och IBD utgör härvidlag således en relativ kontraindikation.
- IBD-patienter har liknande fekunditetssiffror (förmåga till graviditet) som i bakgrundspopulationen, även om kirurgiska ingrepp, hög sjukdomsaktivitet och vissa mediciner kan ha negativ inverkan. Kirurgi i lilla bäckenet, till exempel reservoarkirurgi, kan leda till minskad fekunditet, sannolikt på grund av sammanväxningar och ärrbildning i och kring äggledarna. Assisterad befruktning kan då bli aktuell. Ett alternativ till bäckenreservoar, i avsikt att inte påverka fekunditeten, är ileorektal anastomos (IRA).
- Om ett par har svårt att bli gravida efter sex månaders försök rekommenderas remiss till fertilitetsspecialist för utredning av bakomliggande orsaker samt bedömning av indikation för assisterad befruktning.
- Ökad sjukdomsaktivitet är associerat med sämre graviditetsutfall (missfall, tillväxthämning och för tidig födsel). Det är därför viktigt att diskutera graviditetsplaner på ett tidigt stadium, att planera för graviditet när patienten är i remission, och att undvika graviditet vid aktiv sjukdom.
- Risken för IBD-skov under graviditet anses vara ungefär densamma som vid icke-graviditet (ca 20–30 % per år). Nya studier har dock visat att graviditet förmodligen leder till en något ökad risk för skov hos kvinnor med UC. Aktiv sjukdom vid befruktning medför en ökad risk för skov under graviditet, varför stabil remission bör eftersträvas vid graviditetsförsök.
- Det är oklart om risken för skov är ökad postpartum. Vissa data talar för ökad risk vid UC men inte vid CD. Amning rekommenderas som för kvinnor utan IBD och anses inte öka risken för IBD-skov (snarare tvärtom).
- Fekunditeten hos män med IBD motsvarar den för bakgrundspopulationen. Bäckenreservoaroperation kan dock i vissa fall orsaka retrograd ejakulation och erektil dysfunktion. Sulfasalazin, men inte 5-ASA, kan, liksom metotrexat orsaka en reversibelt försämrad semenkvalitet och infertilitet. Medicinering med metotrexat hos den blivande pappan är inte associerat till fostermissbildning.

- Pågående behandling hos män, vid tidpunkten för befruktning, med kortikosteroider, tiopuriner eller TNF-hämmare anses vara säker.
- Samråd med specialistmödravård rekommenderas vid aktiv sjukdom och pågående biologisk behandling, samt vid symptomatisk perianal sjukdom, genomgången eller planerad rekonstruktiv kirurgi samt efter tidigare multipel bukkirurgi (dessa patienter bör även bedömas av kolorektalkirurg i god tid före förlossningen).

## Under graviditet

- Sulfasalazin kan ges under graviditet, men dosen ska inte överskrida 2 g/dygn. Sulfasalazin påverkar upptag av folsyra och därför rekommenderas folsyratillskott i högre dos (2,5 mg/dag) än till andra gravida. Övriga 5-ASA preparat (mesalasin, balsalazid och olsalazid) kan också ges under graviditet.
- Kortisonpreparat är förstahandsval för att behandla skov under graviditet. Lägsta möjliga dos och kort behandlingstid eftersträvas. Prednisolon och dess ekvivalenter är att föredra framför betametason och dexametason eftersom de senare passerar placenta i högre grad och inte bör användas under längre tid än fem dagar.
- Gravida kvinnor med IBD som är välmående på azatioprin eller 6-merkaptopurin rekommenderas fortsätta behandlingen under graviditeten. Att påbörja tiopurinbehandling under graviditet rekommenderas inte på grund av risk för biverkningar som kan utsätta både moder och foster för fara. Kombinationsbehandling med låg dos tiopurin plus allopurinol kan fortsättas hos en välinställd patient om stark indikation finns, även om data i denna situation är väldigt begränsade.
- Metotrexat är kontraindicerat inför och under hela graviditeten. Ett uppehåll om tre månader hos den blivande modern rekommenderas innan man påbörjar försök att bli gravid.
- TNF-hämmare påverkar inte fosterutvecklingen och kan ges under graviditet. Överföring över placenta sker i större omfattning först under den tredje trimestern (gäller infliximab, adalimumab, och golimumab, medan certolizumab inte passerar placenta). Barn som exponerats för TNF-hämmare har inte visats ha en ökad risk för allvarliga infektioner men kunskapen är begränsad, och en eventuell påverkan på hematopoes/immunsystem är endast sparsamt studerat. Behandlingsuppehåll under sista trimestern ska därför övervägas ifall det är kliniskt möjligt (modern uppvisar stabil remission).
- Kombinationsbehandling med TNF-hämmare och tiopurin har kopplats till ökad infektionsrisk hos det nyfödda barnet och bör undvikas ifall bibehållen remission bedöms möjlig med monobehandling.
- För vedolizumab och ustekinumab finns otillräckliga data och preparaten bör endast ges under graviditet om andra alternativ saknas och det finns en stark behandlingsindikation.

- Kunskapen om tofacitinib är begränsad och användning under graviditet rekommenderas inte.
- Det råder oklarhet kring säkerheten gällande loperamid (eller loperamidoxid) med avseende på missbildningar, varför preparatet inte bör användas under graviditet.
- Metronidazol, ciprofloxacin, kolestyramin samt intravenösa järnpreparat anses ha låg risk och kan användas under graviditet.

## Förlossning och uppföljning

- Val av förlossningssätt styrs huvudsakligen utifrån obstetriska indikationer, men bör bestämmas i samråd med gastroenterolog och/eller kolorektalkirurg för att belysa möjliga konsekvenser av skador på bäckenbotten/sfinkter till följd av förlossningen. Hos patienter med CD och aktiv perianal sjukdom, hos patienter med aktiv, svår proktit, samt hos patienter som genomgått rekonstruktion efter kolektomi, rekommenderas i första hand sectio. Barnets storlek och moderns ålder ska också vägas in i bedömningen.
- Barn som exponerats för biologisk behandling eller tiopuriner under sen graviditet bör inte ges levande vaccin (tbc, rotavirus) under de första sex månaderna efter förlossningen. Barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under sen graviditet bedöms inte ha ett kliniskt betydande nedsatt immunförsvar och bör kunna ges levande vaccin, exempelvis rotavirusvaccin.
- Följande preparat anses kompatibla med amning: 5-ASA, tiopuriner, TNF-hämmare, vedolizumab, ustekinumab, kortikosteroider, intravenösa järnpreparat, ciprofloxacin och metronidazol.
- Amning avrådes vid pågående behandling med metotrexat och tofacitinib.

## Speciella situationer

- Vid aktiv IBD hos en gravid kvinna som behöver sjukhusinläggning, samt vid förlossning med sectio (oavsett om aktiv sjukdom föreligger eller ej), rekommenderas trombosprofylax i form av lågmolekylärt heparin (LMH).
- Indikationerna för kirurgi hos gravida är principiellt de samma som hos icke-gravida IBD-patienter. Kirurgi är relativt säkert under alla trimestrar, men utförs optimalt under andra trimestern om möjligt.
- Endoskopi i nedre magtarmkanalen med flexibel endoskopi hos gravida anses vara säker, men ska genomföras endast på stark indikation och om undersökningsresultatet förväntas påverka handläggningen. Bestämning av fekalt kalprotektin är pålitligt även under graviditet och kan vara ett bra alternativ till endoskopisk bedömning.
- Radiologiska undersökningar bör om möjligt begränsas till ultraljud och MR, och gadolinium ska undvikas framförallt under den första trimestern.

## Introduktion

Insjuknandetoppen för Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC), som tillsammans benämns inflammatorisk tarmsjukdom (IBD; inflammatory bowel disease), infaller i åldern 20–30 år och merparten av patienterna får sin diagnos i fertil ålder. Samtidigt som incidenssiffrorna stigit under de senaste 50 åren har vi fått allt effektivare behandlingsmetoder, vilket medfört att antalet patienter som står på potentialläkemedel och mår tillräckligt bra för att överväga graviditet ökat.<sup>1</sup> Således har hereditet, fertilitet, konception, läkemedelsrisker och sjukdomsaktivitet under graviditet, förlossning och amning blivit vanliga diskussionspunkter i mötet med patienten. Dessa frågor bör därför diskuteras tidigt i sjukdomsförloppet med varje kvinna och man med IBD oavsett ålder, så att både patient och vårdpersonal är väl insatta och förberedda när väl en graviditet planeras eller uppkommit.

## Hereditet

Det finns en viss familjär ansamling av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), även om 75–95 % av patienterna inte har en drabbad förstagradssläkting.<sup>2,3</sup> Konkordansen hos monozygota tvillingar är 15–40 % och hos dizygota 2–8 %. Den ärftliga komponenten är något tydligare vid CD än vid UC. Om en av föräldrarna har UC eller CD är livstidsrisken för att barnet utvecklar IBD cirka 3 %.<sup>4-6</sup> Om däremot båda föräldrar har IBD ökar risken för att barnet skall få IBD till omkring 35 %.<sup>7,8</sup> Oftast får barnet samma IBD-typ som föräldern, men det förekommer också att barnet utvecklar en annan fenotyp.

## Fekunditet, frivillig barnlöshet och cervikal dysplasi

Patienter med inaktiv IBD har samma *fekunditet* (fysiologisk förmåga till graviditet) som normalpopulationen, hos vilken *infertilitet* (utebliven graviditet under ett års försök) förekommer hos 10–15 %. Även patienter med aktiv UC har normal fekunditet, medan patienter med aktiv CD uppvisar minskad fekunditet.<sup>9</sup> Mätning av anti-Müllerskt hormon i serum (AMH; korrelerar till antalet vilande folliklar i ovarierna, ”ovarialreserv”) har visat att kvinnor med CD kan förväntas ha normal fekunditet upp till 30 års ålder, men därefter minskar antal folliklar och fekunditet snabbare än i normalpopulationen.<sup>10</sup> Frågor kring assisterad befruktning vid IBD, behandlas i avsnittet om kirurgi nedan (sida 17).

Även med hänsyn tagen till minskad fekunditet hos patienter med aktiv CD, har IBD-patienter överlag färre barn än normalpopulationen. Skillnaden förklaras till stor del av frivillig barnlöshet. De två viktigaste orsakerna till detta verkar vara patientens rädsla för negativa effekter av medicinering på fostret samt läkares råd till patienterna.<sup>11</sup>

Tidigare studier antydde att kvinnor med IBD har en ökad risk för cervikal dysplasi relaterat till immunomodulerande behandling.<sup>12</sup> Nyare och större studier har dock visat att cervikal dysplasi inte är vanligare än i normalpopulationen.<sup>13</sup> Kvinnor med IBD bör därför kunna följa samma screeningprogram som rekommenderas för andra kvinnor.<sup>14</sup>

## Sjukdomens påverkan på graviditetsutfall

Som grupp har kvinnor med IBD en dubblerad risk för prematurbörd (före 37 fullbordade veckor), för att få barn med tillväxthämning eller för tidig födsel.<sup>15-17</sup> Även frekvensen av sectio är genomgående ökad, såväl för elektiva som akuta sectio.<sup>15,18-21</sup> Vissa studier har också visat ökad risk för missfall,<sup>22,23</sup> och missbildningar<sup>15,23</sup>, vilket motsägs av andra undersökningar, och generellt anses IBD inte öka risken för missbildningar jämfört med i normalpopulationen.<sup>18,19,24,25</sup> Flera studier visar att ökad sjukdomsaktivitet är associerat med sämre graviditetsutfall.<sup>26-28</sup> Om patienterna är i klinisk remission vid befruktning och under graviditeten verkar graviditetsutfallet för kvinnor med IBD motsvara det i normalpopulationen.<sup>9,29</sup>

Publicerad data divergerar och det finns såväl studier som visar på en ökad frekvens av komplikationer oberoende av sjukdomsaktivitet<sup>23,24</sup> som de som visar en endast liten eller ingen ökning trots pågående sjukdomsaktivitet.<sup>25,30,31</sup> Vidare är det metodologiskt svårt att skilja ut vad som är en effekt av pågående medicinering, medicinseponering inför eller under graviditeten, sjukdomsaktivitet respektive diagnosen i sig.

Det perinatala utfallet för barn till fäder med IBD har i de flesta studier visat sig vara detsamma som i normalpopulationen<sup>32</sup> även om en studie 2010 visade att paternell IBD ökade risken för prematurbörd och låg födelsevikt med oddskvoter på 3,0 respektive 2,3.<sup>33</sup>

## Graviditetens påverkan på sjukdomsförloppet

Risken för skov under graviditet är ungefär densamma som vid icke-graviditet, omkring 20-30 % per år.<sup>26,34,35</sup> Det finns dock nya studier som visar en ökad risk för skov under graviditeten hos patienter med UC.<sup>36,37</sup> Ifall befruktningen sker då sjukdomen är i klinisk remission bibehåller 70-80 % av patienterna remission under graviditeten medan omvänt, om befruktningen sker under sjukdomsaktivitet, så förblir sjukdomen aktiv eller försämras hos 50-70 % av patienterna.<sup>38</sup> Därför är det eftersträvansvärt att patienten är i stabil remission vid graviditetsstart (helst under föregående tre till sex månader).<sup>37</sup>

Skovfrekvensen är högst under första trimestern, och vissa studier har kopplat detta till utsättning av medicinering tidigt i graviditeten på patientens eget initiativ.<sup>29</sup>

Genomgången graviditet verkar på lång sikt ge ett mildare sjukdomsförlopp och vissa studier har visat att risken för skov mer än halveras de närmaste åren efter, jämfört med före, graviditet.<sup>39,40</sup> Även behovet av kirurgi verkar minska efter graviditet (färre

resektioner och längre intervall mellan resektioner) jämfört med nullipara kvinnor med IBD.<sup>15,39</sup>

## Skovrisk postpartum och under amning

Omkring en tredjedel av patienterna drabbas av skov månaderna efter förlossningen, men även här divergerar studieresultaten när det gäller huruvida det finns en ökad risk för skov under perioden efter förlossning.<sup>41</sup> Vissa studier har visat att en överrisk kan relateras till medicinseponering eller, när det gäller CD, återupptagande av rökning.<sup>38,42</sup> En relativt ny studie visade att det fanns en oberoende och klart

ökad risk för skov postpartum hos patienter med UC, men inte hos de med CD.<sup>37</sup> Amning rekommenderas på samma sätt som för kvinnor utan IBD. Amningen i sig verkar inte medföra någon ökad risk för IBD- skov (snarare tvärtom).

## Sambedömning med olika specialiteter

Frågor som rör graviditet hos kvinnor med IBD berör ofta flera specialiteter. Det är särskilt i vissa situationer lämpligt med samråd med specialistmödravård, samt ibland med kolorektalkirurg, i frågor om övervakning av graviditet och planering inför förlossning. Vid immunomodulerande och biologisk behandling är det viktigt att barnläkare deltar i diskussionen, framför allt inför ställningstagande till övervakning efter förlossning och administration av levande vacciner.

Vid följande situationer anser vi att det är nödvändigt med en bedömning och diskussion, om möjligt före men annars senast under tidig graviditet:

- Aktiv sjukdom
- Biologisk behandling
- Symtomatisk perianal sjukdom
- Genomgången eller planerad rekonstruktiv kirurgi (bäckenreservoar eller IRA)
- Tidigare multipel bukkirurgi

## Män (fertilitet, läkemedel, graviditetsutfall)

Infertilitet hos män med IBD är mindre klarlagd än hos kvinnor, men bortsett från frivillig barnlöshet förefaller fertiliteten ligga på ungefär samma nivå som i normalpopulationen.<sup>43</sup> Det finns dock data för män med CD som kopplar ökad sjukdomsaktivitet,<sup>44</sup> dåligt nutritionsstatus<sup>45</sup> och zinkbrist<sup>46</sup> till nedsatt semenkvalitet. Som grupp får män med UC som genomgått proktokolektomi och fått bäckenreservoar en förbättrad sexuell funktion, men vissa drabbas av retrograd ejakulation och/eller erektil dysfunktion.<sup>47-51</sup> Det finns inga studier vad gäller påverkan av kirurgi i lilla bäckenet på fertiliteten hos män.



Sulfasalazin, men inte rena 5-ASA preparat, kan orsaka försämrad semenkvalitet och infertilitet hos upp till 60 % av behandlade män.<sup>52,53</sup> Sulfasalazins negativa effekt på sädesvätskan motverkas här inte av folsyratillskott. Denna påverkan är dock reversibel och efter två månaders behandlingsuppehåll kan fertiliteten antas vara återställd.<sup>9</sup> Vid fruktlösa graviditetsförsök bör utsättning av sulfasalazin göras.

Metotrexat kan ge en reversibel oligospermi samt påverkad DNA-integritet,<sup>54-58</sup> varför utsättning rekommenderas tre månader före planerad konception. Risken för missbildning hos barnet verkar emellertid inte vara förhöjd, även om exponering skett under denna tidsperiod.<sup>59</sup> Även metronidazol har visat sig kunna påverka spermatogenesisen reversibelt; den återställs fyra månader efter avslutad behandling.<sup>60</sup>

Även om det förekommit viss debatt, förefaller sammantaget medicinering av manliga IBD patienter med kortikosteroider, tiopuriner eller TNF-hämmare som säker i samband med befruktning.<sup>52,55,58,61-63</sup> Det finns data som visat att infliximab ger minskad spermimotoilitet hos en liten andel av behandlade män, samtidigt som det finns data som visar att infliximab ger en ökad spermiekoncentration; en studie av patienter med spondylartrit visade förbättrad spermiekvalitet under TNF-hämmarbehandling.<sup>55,64,65</sup>

## Läkemedelsbehandling av IBD i samband med graviditet

Risken för fosterpåverkan av läkemedel ska alltid vägas mot risken av att inte förebygga eller behandla en sjukdom under graviditet och bedömningen måste baseras på en noggrann risk-nytta-värdering gällande både foster och moder. Risk för missbildning uppstår om ett teratogent läkemedel ges strax före eller under den tid då fostrets organ och vävnader anläggs, vilket är under graviditetsveckorna 5–10. Om embryot exponeras innan det implanterats och innan organutvecklingen börjat är effekten dikotom, det vill säga antingen överlever embryot utan skador eller så dör det.

De flesta läkemedel passerar ospecifikt blod-placentabariären via diffusion till fostret, och fostrets läkemedelskoncentration närmar sig då inom kort moderns. Man har identifierat flera aktiva mekanismer som återtransporterar olika substanser till moderns blod, vilket man tror evolutionärt skyddat fostret från giftiga substanser som modern får i sig. Enstaka läkemedel bryts ner i placenta eller passerar endast i mycket begränsad omfattning, vilket i varierande grad är fallet för olika typer av kortikosteroider. Leverns enzymssystem och konjugeringsförmåga påverkas hormonellt under graviditeten så att en del läkemedel bryts ner/elimineras snabbare, men andra långsammare. Generellt leder graviditet till något lägre plasmakoncentrationer för de flesta läkemedel även om det omvända förekommer. Det är dock få läkemedel som behöver dosjusteras inför och under graviditet.

Fetal immunitet skapas genom aktiv transport av IgG över placenta med hjälp av Fc-receptorer, och IgG-nivåerna i navelsträngsblod hos fullgångna barn är högre än i den maternella cirkulationen. Under första trimestern och fram till 14 graviditetsveckor finns inga detekterbara nivåer av Fc-receptorer i trofoblastet, varför man inte kan uppmäta maternellt IgG i den fetala cirkulationen innan den tidpunkten. Därefter sker en successiv

stegring av IgG-nivåerna hos fostret fram till förlossningen. De flesta biologiska IBD-läkemedel är IgG-baserade och distribueras därför till foster enligt samma mönster och tidsförlopp.

## Sulfasalazin och 5-ASA

Sulfasalazin, balsalazid, mesalazin och olsalazin bedöms samtliga vara säkra avseende uppkomst av fosterskador. Äldre studier antydde risker med sulfasalazin, men större och modernare undersökningar har visat att preparatet är säkert.<sup>15,41,66-69</sup> Sulfasalazin påverkar upptaget av folsyra och därför rekommenderas folsyratillskott i högre dos än till andra gravida, 2,5 mg/dag under hela graviditeten (jämfört med 0,4 mg/dag).<sup>70,71</sup> För att minimera risken för blodbildspåverkan hos fostret bör dosen inte överskrida 2 g/dag.<sup>72</sup> Mesalazin har i flera större studier visats vara säkert i doser upp till 3 g/dag, medan data avseende högre doser är begränsade.<sup>73-77</sup> Tidigare innehöll Asacol® dibutylftalat som kan vara fosterskadande, men de Asacol® preparat som nu finns på marknaden är fria från ftalater.

## Kortikosteroider

Kortikosteroider överförs via placenta och konverteras här i olika grad till mindre aktiva metaboliter och medför därför en relativt liten påverkan på fostret. Prednisolon, prednison och metylprednisolon inaktiveras till stor del i placenta. Fluoriderade steroider (betametason, dexametason) metaboliseras sämre och passerar därmed över till fostret i större utsträckning, varför prednisolon, eller metylprednisolon i intravenös form, är att föredra. Behandlingstiden med betametason eller dexametason bör inte överstiga fem dagar. Peroralt budesonid är mindre studerat.<sup>78</sup> Studier på budesonid i inhalationsform, med lägre doser än de som är aktuella vid peroral behandling av IBD, har dock inte rapporterat några negativa effekter på foster vilket tillsammans med en uttalad förstapassage-metabolism gör att budesonid kan anses vara säkert.<sup>79,80</sup> Vid rektal steroidadministration innebär klymsma en större systemexponering än suppositorier, men båda får anses säkra under graviditet.

Tidiga studier rapporterade en ökad risk för läpp-käk-gomspalt vid exponering för kortikosteroider i tidig graviditet,<sup>81</sup> vilket dock inte bekräftats i senare studier.<sup>82-84</sup> Vidare har kortikosteroider kopplats till prematuritet och låg födelsevikt, samt maternell hypertension, graviditetsdiabetes och preeklampsi.<sup>84-88</sup> De studier som gjorts har det gemensamt att de inte helt kunnat kontrollera för den underliggande sjukdomens effekt på utfallen.<sup>84</sup> Neonatal hypoglykemi har observerats hos barn till kvinnor med CD som under graviditeten fått kortisonbehandling.<sup>28</sup> Det finns flera fallrapporter som beskriver hypoglykemi som ett tecken på neonatal binjurebarkssuppression vid utdragen kortikosteroidbehandling under graviditet, även om detta är en ovanlig komplikation.<sup>89-94</sup>

Sammantaget utgör kortikosteroider förstahandsval vid behandling av akut skov hos en gravid patient, på samma sätt som hos en icke-gravid patient. Med växande erfarenhet av

TNF-hämmare under graviditet är det troligt att dessa framöver får en större användning än hittills.

## Tiopuriner

Till tiopurinerna räknas azatioprin (AZA) och 6-merkaptopurin (6-MP) som, i egenskap av purinanaloger, hämmar leukocyternas celledelning. Tiopurinbehandling under graviditet har tidigare varit kontroversiellt på grund av teratogenicitet i experimentella djurstudier medan nyare studier har visat att behandlingen är nsäker för både moder och foster.<sup>95,96</sup> Gravida kvinnor med IBD som är välinställda och välmående på AZA- eller 6-MP-medicinering rekommenderas därför att fortsätta med behandlingen under graviditet. Bestämning av tiopurinmetaboliter kan vara av värde för att anpassa dosen till lägsta effektiva nivå. Det finns en tendens under graviditet att TGN sjunker och att metylerade metaboliter stiger (TGN som är fosforylerade metaboliter passerar över till fostret i motsats till de metylerade metaboliterna).<sup>97</sup>

AZA- eller 6-MP-behandling bör inte *de novo* påbörjas under graviditet, då preparaten kan ge upphov till biverkningar (framförallt pankreatit) som utsätter moder och foster för risker. Effekten kan också dröja, och under graviditet är det extra viktigt att undvika sjukdomsaktivitet. Även om nivån av tiopurinmetaboliter är betydligt lägre i navelsträngsblod och i bröstmjolk är det ännu något osäkert om fetal exponering påverkar barnets infektionskänslighet. I en uppföljningsstudie från 2017 kunde man dock inte visa att barn till kvinnor som exponerats för tiopuriner under graviditet skulle ha en ökad risk för att drabbas av infektioner.<sup>95</sup> Tills vidare föreslås dock att barn som exponerats för tiopuriner under graviditet inte ges levande vaccin under de första sex månaderna. För amning finns det mindre observationsstudier av barn som ammats under moderns pågående tiopurinbehandling, vilka talar för att riskerna är försumbara.

## Allopurinol

I vissa fall kombineras en låg dos azatioprin med allopurinol. Det finns få data gällande allopurinol- användning under graviditet.<sup>98</sup> Tre publikationer med sammanlagt 16 gravida kvinnor med IBD som behandlats med kombinationen kunde inte påvisa några komplikationer.<sup>99-101</sup> Tills vidare bör andra behandlingsalternativ än denna kombination om möjligt väljas, men vid stark indikation hos en välinställd patient där denna behandling bringat patienten i remission, är det rimligt att fortsätta under graviditeten.

## Metotrexat

Metotrexat är kontraindicerat vid graviditet på grund av teratogenicitet med risk för missbildningar och missfall.<sup>102</sup> Rekommendationen är att avsluta behandlingen tre månader innan planerad graviditet. I de få fall som metotrexatbehandling pågått vid konceptionen, behöver abort inte nödvändigtvis genomföras, men handläggningen ska diskuteras med patient och obstetrisk specialist. Behandlingen avbryts så snart som

möjligt, och höga doser folsyra, som anses kunna minska risken för fosterpåverkan, ska ges.<sup>70</sup>

## TNF-hämmare

Infliximab, adalimumab, golimumab och certolizumab-pegol anses säkra under graviditet med avseende på fosterskador, baserat på en mycket liten, eller ingen överföring alls, till fostret i tidig graviditet samt på observationella uppföljningsstudier.<sup>103</sup>

Infliximab, adalimumab och golimumab överförs genom aktiv transport via bindning av Fc-delen över placenta i ökande grad med ungefärlig början i mitten av andra trimestern, och dessa läkemedel påvisas i barnets cirkulation under åtminstone de första levnadsåren, i vissa fall upp till nio månaders ålder.<sup>104</sup> Överföringen till fostret av certolizumab-pegol är försumbar, även i sen graviditet, då preparatet saknar Fc-del.<sup>105</sup> Studier har visat lägre grad av överföring av adalimumab till barnet jämfört med infliximab, men man har inte observerat någon skillnad i infektionsfrekvens hos barnen under det första levnadsåret.<sup>106,107</sup> Fall av neutropeni hos barn som exponerats i fosterlivet finns rapporterade<sup>108</sup> samt ett fall med dödlig utgång med disseminerad Bacillus Calmette-Guérin-infektion efter vaccination vid tre månaders ålder.<sup>109</sup> Stora uppföljningsstudier har inte visat att barn till kvinnor som fått monobehandling med TNF-hämmare under sen graviditet har en ökad risk att drabbas av infektioner.<sup>59,106,110</sup> Två mindre studier har undersökt lymfocytmognad hos barn till kvinnor som fått TNF-hämmare under graviditeten. Den ena rapporterade effekter upp till 12 månaders ålder, med normalisering därefter, vilket inte sågs i den andra studien.<sup>111,112</sup>

Sammantaget kan TNF-hämmarbehandling fortgå under hela graviditeten om så behövs för att hålla sjukdomen under kontroll. Vi rekommenderar ändå att man under tredje trimestern aktivt tar ställning till ifall patientens sjukdomstillstånd tillåter att ett behandlingsuppehåll görs fram till förlossningen, och att man vid fortsatt behandling försöker lägga den sista planerade administrationen av läkemedlet så långt ifrån uppskattat förlossningsdatum som möjligt.<sup>113</sup> Uppehåll i behandlingen innebär en risk för skov, vilket påvisats i vissa studier<sup>110</sup>, men inte i andra.<sup>114</sup> Ett uppehåll kan också öka risken för antikroppsutveckling, vilket dock inte studerats specifikt under graviditet.

Det finns få studier av biosimilarer under graviditet. Hos 20 gravida kvinnor som fått infliximab- biosimilar förekom inte några avvikande utfall.<sup>115</sup> Tills vidare gäller för biosimilarerna samma rekommendationer som för originalpreparaten.

Kombinationsbehandling med TNF-hämmare och tiopurin har kopplats till ökad infektionsrisk hos barnet, och bör undvikas om bibehållen remission bedöms möjlig med monobehandling.<sup>106</sup> Vilket av preparaten som i så fall ska behållas respektive seponeras får avgöras från fall till fall, baserat på tidigare uppnådda behandlingseffekter och övrig sjukdomskaraktistik. Liksom vid monobehandling med TNF-hämmare, kan vid kombinationsbehandling bestämning av läkemedelskoncentrationer och eventuell förekomst av antikroppar mot TNF-hämmaren (anti-drug antibodies; ADAbs), ge vägledning för beslutet.

## Vedolizumab

Vedolizumab är en antikropp mot  $\alpha 4\beta 7$ -integrin och passerar placenta på liknande vis som TNF- antikroppar (möjligtvis i lägre grad). Man har inte påvisat att vedolizumab skulle vara fosterskadande i djurmodeller.<sup>116</sup> CONCEIVE-studien presenterade en sammanställning av 79 graviditeter under vedolizumabbehandling. Efter justering för sjukdomsaktivitet kunde inte några negativa konsekvenser påvisas hos fostren.<sup>117</sup> En senare något mindre studie med samma upplägg visade liknande utfall.<sup>118</sup> Vi rekommenderar dock att vedolizumab ges under graviditet endast om andra alternativ saknas, men att behandlingen vid stark indikation kan fortsätta. Som för TNF-hämmarna rekommenderas att man under tredje trimestern aktivt tar ställning till ifall patientens sjukdomstillstånd tillåter att ett behandlingsuppehåll görs fram till förlossningen, och att man vid fortsatt behandling försöker lägga den sista planerade administrationen av läkemedlet så långt ifrån uppskattat förlossningsdatum som möjligt.<sup>113</sup>

## Ustekinumab

Ustekinumab är en monoklonal antikropp som hämmar IL-12 och IL-23, passerar placenta och kan detekteras i låg grad i bröstmjölk.<sup>119</sup> Djurstudier har inte visat några negativa effekter under graviditet eller amning.<sup>120</sup> Humandata vid graviditet är framför allt hämtade från behandling av kvinnor med psoriasisartrit och består av ett 70-tal fallbeskrivningar. Vare sig frekvensen av spontanaborter (15– 20 %)<sup>116,121</sup> eller frekvensen av kongenitala missbildningar har varit förhöjd. Tre studier med sammanlagt 196 graviditeter hos kvinnor med IBD som fått behandling med ustekinumab under varierande andel av graviditeten har presenterats på konferenser.<sup>118,122,123</sup> Dessa studier visade graviditetsutfall i linje med det förväntade och inga farosignaler framkom. Tillsvidare bör dock ustekinumab endast ges under graviditet om andra alternativ saknas, men vid stark indikation kan behandlingen fortsätta. Som för TNF-hämmarna rekommenderas aktivt ställningstagande i tredje trimestern och att man vid fortsatt behandling försöker lägga den sista planerade administrationen av läkemedlet så långt ifrån uppskattat förlossningsdatum som möjligt.<sup>113</sup>

## Tofacitinib

Tofacitinib är en oral JAK-hämmare som till skillnad från andra målriktade preparat är en kemiskt syntetiserad, så kallad "small molecule", vilken kan förväntas passera placenta, något som dock hittills inte studerats hos människa. I djurstudier rapporterades teratogena effekter och missfall efter exponering för doser som var högre än de som används i kliniken.<sup>124</sup> De få observationella humanstudier som gjorts har inte rapporterat någon ökad frekvens av missbildningar eller andra negativa utfall, men eftersom erfarenheten av tofacitinib under graviditet är mycket begränsad, rekommenderas att läkemedlet tills vidare inte används under graviditet.<sup>125</sup>

## Loperamid

Det råder oklarhet kring säkerheten gällande loperamid med avseende på missbildningar, och tillsvidare bör inte substansen användas under graviditet. Den absoluta risken tycks dock vara liten och bör inte föranleda oro om substansen ändå har använts i tidig graviditet.<sup>126,127</sup>

## Kolestyramin

Det finns inga misstankar om att kolestyramin skulle orsaka missbildningar eller ha någon annan negativ påverkan på graviditet. Observationella studier saknas, men preparatet absorberas inte och förväntas därför inte ha någon effekt på fostret.

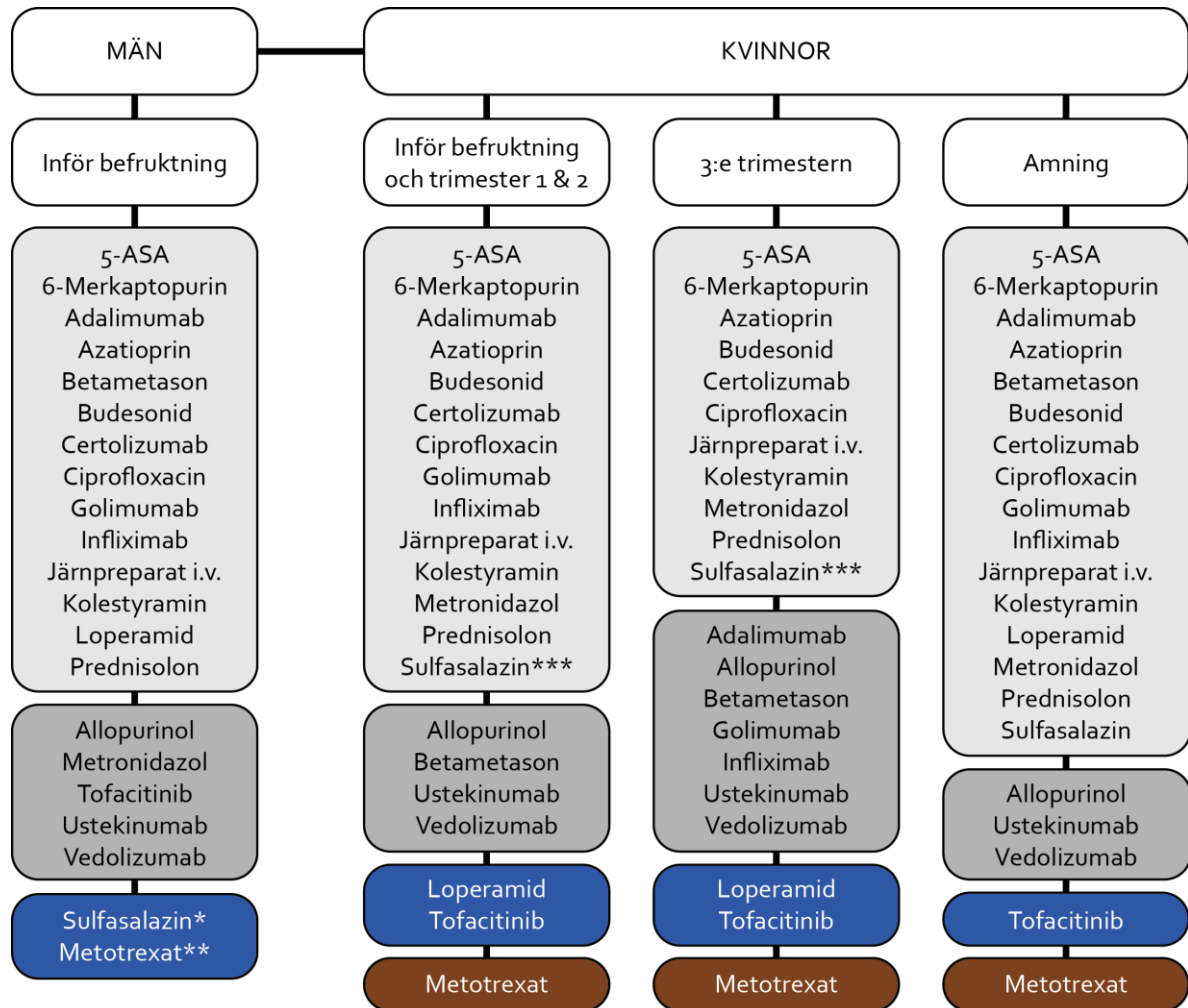
## Antibiotika

Tidigare fanns osäkerhet kring användning av ciprofloxacin och metronidazol under graviditet. Metronidazol kopplades till missbildningar, varför man avrådde från behandling i första trimestern. Flera senare systematiska sammanställningar har dock inte bekräftat dessa observationer.<sup>128</sup> Teoretiskt har ciprofloxacin en skadande effekt på benvävnadsutvecklingen. Det finns dock numera mycket erfarenhet av behandling med såväl metronidazol som ciprofloxacin under graviditet. Bedömningen blir därför att båda substanserna bör kunna användas utan risk under graviditet.<sup>128,129</sup>

## Intravenösa järnpreparat

Moderna intravenösa preparat (till exempel Venofer, Ferinject och Monofer) kan användas under graviditet.<sup>130,131</sup>

# Tabell över läkemedel



Läkemedel som vid intag i terapeutiska doser bedöms vara av låg risk för fostret. Risk för läkemedelsbiverkan bedöms understiga värdet av behandling av grundsjukdomen.

Läkemedel för vilka fynden i litteraturen antingen är oklara eller att data saknas; eller att det finns lämpligare alternativ. Kan användas efter noggrant övervägande.

Läkemedel som anses olämpliga. Bör användas endast om alternativ saknas.

Läkemedel som inte skall användas.

\*Kan orsaka reversibel infertilitet, men är inte associerad till missbildningar. Seponeras om infertilitet förekommer.

\*\*Kan orsaka reversibel infertilitet, men har inte kunnat associeras till missbildningar. Utsättning 3 månader innan graviditetsförsök rekommenderas.

\*\*\*Substitution med 2,5 mg folsyra dagligen.

# Pediatrika aspekter på läkemedelsbehandling under graviditet och amning

## Vaccinationer

Barn som exponerats för biologisk behandling (TNF-hämmare, vedolizumab eller ustekinumab) eller tiopuriner under sen graviditet (tre månader före förlossningen) bör inte ges vaccination med levande vacciner (rotavirusvaccin, BCG-vaccin, mässling-påssjuka-röda hund [MPR] vaccin, vaccin mot vattkoppor och vaccin mot gula febern) under de första sex månaderna efter förlossningen, eftersom de då är att betrakta som potentiellt immunsupprimerade.<sup>132</sup> Om modern behandlats med en kombination av TNF-hämmare och tiopurin bör denna tidsperiod förlängas upp till 12 månader.

Vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, Haemophilus influenzae typ B, polio, hepatit B (sexvalent vaccin) och vaccin mot pneumokocker (konjugatvaccin), är samtliga avdödade vacciner och kan därmed ges enligt det svenska nationella vaccinationsprogrammet till barn vars mödrar har IBD oavsett vilken behandling som givits under graviditeten.

### Rotavirusvaccin

Rotavirusvaccination ingår sedan 1 september 2019 i det svenska nationella vaccinationsprogrammet. Vaccinet utgörs av en levande försvagad rotavirusstam och vaccinationsserien (två eller tre doser) bör påbörjas före tre månaders ålder och vara avslutad före sex månaders ålder för att minimera den eventuellt ökade risken för invagination [Folkhälsomyndigheten.se]. Då vaccinet är levande rekommenderas att barn till kvinnor med IBD som behandlats med TNF-hämmare, tiopuriner, vedolizumab eller ustekinumab under sen graviditet, inte bör erbjudas rotavirus-vaccination.

Barn till kvinnor med IBD som behandlats med kortikosteroider under sen graviditet (men inte biologiskt preparat eller tiopuriner) bedöms efter 2 månaders ålder inte ha ett kliniskt betydande nedsatt immunförsvar och de bedöms därför kunna ges rotavirusvaccination.<sup>59,132</sup>

Barn till kvinnor med IBD som behandlats med 5-ASA preparat under graviditet bedöms inte ha ett nedsatt immunförsvar och de bedöms därför kunna erbjudas rotavirusvaccination.<sup>132</sup>

### Vaccin mot tuberkulos (BCG-vaccin)

Barn till kvinnor med IBD, som behandlats med TNF-hämmare, tiopuriner, vedolizumab eller ustekinumab under sen graviditet bör inte vaccineras mot tuberkulos före sex månaders ålder.<sup>133</sup> Om modern behandlats med en kombination av TNF-hämmare och tiopuriner bör denna tidsperiod förlängas upp till 12 månader.<sup>109,134</sup>



### Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund

Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund (MPR) erbjuds i det svenska barnvaccinationsprogrammet vid 18 månaders ålder. Hos barn som löper stor risk för att exponeras för smitta kan tidigareläggande av MPR-vaccination till tidigast sex månaders ålder övervägas. Exponering för biologisk behandling (TNF- hämmare, vedolizumab eller ustekinumab) eller tiopuriner under graviditet eller amning bedöms inte vara något hinder för MPR-vaccination efter sex månaders ålder.

## **Amning**

Äldre studier har antytt en risk för ökad sjukdomsaktivitet vid amning men skillnaden försvinner efter korrigerig för medicinexponering.<sup>42</sup> Man har i senare studier kunnat påvisa en skyddande effekt på moderns sjukdomsförlopp.<sup>135,136</sup> Således finns ingen anledning för patienten att avstå från amning med hänsyn till skovrisk hos modern.

Barn vars mödrar behandlas med 5-ASA, tiopuriner, TNF-hämmare<sup>119</sup>, eller kortikosteroider bedöms kunna ammas utan begränsningar. Vad gäller ustekinumab<sup>119,137</sup> och vedolizumab<sup>138,139</sup> finns väldigt lite data än så länge, men överföringen till bröstmjölk är mycket låg och den mängd som överförs förväntas i stor grad brytas ner i magtarmkanalen, varför amning bedöms gå bra under behandling med dessa preparat. För ovan nämnda preparat (5-ASA, tiopuriner, TNF-hämmare, kortikosteroider, ustekinumab och vedolizumab) bedöms amning inte vara ett hinder för att ge dessa barn levande vacciner.<sup>96</sup>

Med prednisolon anses risken för barnet vara försumbar vid doser upp till 40 mg/dag, medan det finns viss osäkerhet vid högre doser framför allt vid långtidsbehandling.<sup>140</sup> Allopurinol överförs i hög grad till bröstmjölk, men exponeringen bedöms medföra låg risk varför amning bedöms gå bra under behandling med allopurinol om stark indikation finns. Intravenösa järnpreparat kan ges under amning. Ciprofloxacin och metronidazol kan ges under amning, men kan ge en del gastrointestinala besvär hos barnet.

Vid behandling med tofacitinib eller metotrexat avråds från amning. Metotrexat överförs i mycket låg utsträckning till bröstmjölk, men risk för påverkan på immunsystem och benmärg hos barnet kan inte uteslutas varför amning under behandling ska undvikas.

## **Tromboembolism och antikonception**

IBD innebär en ökad risk för tromboembolism, särskilt uttalad vid skov.<sup>141</sup> Graviditet innebär också en ökad trombosbenägenhet vilken är störst under de första sex veckorna postpartum<sup>142</sup> och ytterligare ökad vid förlossning med sectio.<sup>20,143</sup> Vid aktiv sjukdom hos gravid, eller vid förlossning med sectio, oavsett om aktiv sjukdom föreligger eller ej, rekommenderas därför profylax i form av lågmolekylärt heparin (LMH) vilket inte passerar placenta.<sup>144</sup> Förekomst av övriga riskfaktorer för tromboembolism såsom hereditet, ålder över 35 år, obesitas och andra sjukdomar kan ytterligare motivera profylax.

Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) redovisar i en rapport från 2018 ett riskscore som anger risken för tromboembolism samt ifall indikation för insättning av LMH i samband med förlossning föreligger.<sup>145</sup> En patient kan få 0, 1, 2, 3, eller  $\geq 4$  poäng. 0–1 poäng motiverar ej LMH-behandling, medan  $\geq 2$  poäng betyder indikation för LMH behandling av varierande tidslängd. Exempel på riskfaktorer som ger 1 poäng vardera är förekomst av IBD, ålder  $>40$  år, BMI  $\geq 30$ , samt sectio.

På grund av trombosrisken vid sjukdomsskov rekommenderas för kontraception att kvinnor med IBD i första hand använder icke-östroginnehållande preventivmedel. Dessa är lika effektiva som östroginnehållande preventivmedel. Riskökningen för trombos vid användning av östroginnehållande preventivmedel är dock mycket liten vid välkontrollerad IBD-sjukdom, medan risken för IBD-skov är cirka 30 % per år.<sup>41</sup> Hos en patient som går in i skov och står på ett östroginnehållande preparat, bör man beakta den ökade trombosrisken och överväga insättning av LMH. I vissa situationer, som till exempel vid svår PMS eller kraftig akne, kan dock fördelarna med östroginnehållande medel överväga, och IBD utgör således en relativ kontraindikation. Riskvärdering och förskrivning av kombinationspreparat ska i sådana fall göras av läkare.

## Kirurgi

### Rekonstruktiv kirurgi och fekunditet

Kirurgi i lilla bäckenet, till exempel reservoarkirurgi, kan leda till minskad fekunditet vars orsak sannolikt är sammanväxningar och ärrbildning kring äggledarna.<sup>146,147</sup> De studier som finns är heterogena och med varierande metodologi, men sammantaget uppskattas risken för infertilitet efter anläggande av bäckenreservoar vara omkring fyra gånger högre än efter annan kirurgi i lilla bäckenet.<sup>148</sup> Även patienter som genomgått proktokolektomi och fått en ileostomi uppvisar en ökad risk för infertilitet, vilket talar för att det är proktektomin i sig med djup dissektion i lilla bäckenet som är den viktigaste faktorn snarare än konstruktionen av en bäckenreservoar.<sup>149</sup>

Vid behov av assisterad befruktning finns det såväl studier som rapporterar sämre effektivitet vid behandling av kvinnor med IBD jämfört med kvinnor utan IBD,<sup>150,151</sup> som studier som inte påvisar någon skillnad mellan grupperna.<sup>152,153</sup> Då flera olika faktorer hos kvinnor med IBD kan påverka fekunditeten, rekommenderas att man oavsett kvinnans ålder hänvisar till fertilitetsspecialist efter sex månaders graviditetsförsök utan resultat.

Ett alternativ till bäckenreservoar är ileorektal anastomos (IRA), fr.a. om ingen eller lågaktiv inflammation finns i rektum. Evidensen för en bevarad fekunditet med IRA är mycket sparsam, men operationsmetoden är teoretiskt tilltalande då den innebär en minskad risk för adherenser i lilla bäckenet.<sup>154,155</sup> Laparoskopisk kirurgi ger sannolikt mindre adherensbildning än öppen kirurgi och några mindre studier av laparoskopisk reservoarkirurgi indikerar en minskad risk för infertilitet.<sup>156-158</sup> För motsvarande frågor hos manliga patienter vid kirurgi i lilla bäckenet, se avsnittet om män ovan (sida 7).

## Tarmresektioner och övrig kirurgi under graviditet

Principiellt är indikationerna för kirurgi de samma för gravida som för icke-gravida IBD patienter.<sup>159</sup> Den påverkan som hög sjukdomsaktivitet utövar på fostret betraktas som mer riskfylld än den kirurgiska interventionen i sig.<sup>38</sup> Kirurgi är relativt säkert under alla trimestrar, men det finns rapporter om spontanabort vid operation under första trimestern samt om prematurbörd när operation utförs i tredje trimestern. Vid tarmresektioner rekommenderas en avlastande, temporär ileostomi för att minska risken för postoperativa komplikationer relaterade till primäranastomos.<sup>160,161</sup>

Litteraturen vad gäller kirurgi specifikt vid komplicerad IBD under graviditet är mycket sparsam. I en översiktsartikel redovisas sammanlagt 32 studier med 76 operationer för UC och 20 operationer för CD. Indikation för kirurgi vid CD var företrädesvis perforation, medan behandlingsrefraktär kolit och toxisk megakolon dominerade i UC-gruppen. Utfallet för både moder och foster var i princip lyckosamt i studier som publicerats under de senaste 25 åren.<sup>162</sup>

## Förlossningssätt

Val av förlossningssätt styrs i första hand utifrån obstetriska behov och indikationer, men bestäms i samråd med gastroenterolog och/eller kolorektalkirurg för att belysa möjliga konsekvenser av eventuell skada på bäckenbotten/analsfinkter till följd av förlossningen. Det är önskvärt att kvinnan remitteras till specialistmödravård för diskussion kring förlossningssätt någon gång under graviditeten, företrädesvis i andra trimestern (se ovan sida 7).

Merparten av gravida kvinnor med IBD kan förlösas vaginalt, även de som är opererade med ileo- eller kolostomi. Vaginal förlossning kan dock vara problematisk hos patienter med CD och samtidig aktiv perianal sjukdom, hos patienter med svår proktit, samt hos de som genomgått rekonstruktion efter kolektomi. Mycket noggrann bedömning av dessa patienter är indicerad eftersom de är strikt beroende av en välfungerande analsfinkter och då en sfinkterskada vore förödande, och/eller eftersom de har en ökad risk för sfinkterskada. Även vid tidigare sfinkterskada och vid anal inkontinens oavsett genes (anal inkontinens har en prevalens på 2–20 % och den vanligaste riskfaktorn hos kvinnor är sfinkterskada) är planerat sectio indicerat. Faktorer som är associerade med ökad risk för sfinkterskada är stort barn, att modern har hög ålder och/eller är förstföderska, instrumentell förlossning och förlängt utdrivningsskede.<sup>163,164</sup> Vid vaginal förlossning ska det således finnas beredskap för konvertering till sectio vid långdraget utdrivningsskede; sugklocka ska undvikas; och vid stort barn kan man inducera förlossning innan skattad födelsevikt > 4 kg.

Det finns ingen dokumenterad ökad risk att utveckla *de novo* perianal abscess/fistel efter vaginal förlossning hos kvinnor med IBD.<sup>165</sup> Evidensen för återfall i, eller förvärrad fistelsjukdom efter vaginal förlossning är mycket sparsam men talar för att det kan finnas en risk för försämring ifall aktiv sjukdom föreligger vid tidpunkten för

förlossningen. Därför rekommenderas sectio vid aktiv perianal sjukdom medan inaktiv perianal sjukdom i sig inte utesluter vaginal förlossning; val av förlossningssätt bör hursomhelst noggrant diskuteras från fall till fall av obstetiker och kolorektalkirurg.<sup>166</sup>

Vid uttalad inflammation i rektum rekommenderas sectio, medan vid mild proktit fördelarna med vaginal förlossning kan överväga. Även för denna patientgrupp saknas tillräcklig evidens varför en individuell bedömning av obstetiker och kolorektalkirurg förordas.

Närmare en tredjedel av patienter med bäckenreservoar får en försämrad reservoarfunktion under graviditeten med ett ökat antal avföringar och minskad kontinens, framförallt i tredje trimestern.<sup>167</sup> Dessa förändringar brukar gå tillbaka och normaliseras under puerperiet, men hos en liten andel patienter kvarstår funktionsförsämringen.<sup>29</sup> En bäckenreservoar eller en IRA betraktas som en relativt om än stark indikation för sectio. Kvinnor med bäckenreservoar är att betrakta som gränsinkontinenta och är därför beroende av välfungerande sfinkter- och bäckenbottenfunktion, inte minst senare i livet. Litteraturen vad gäller kontinensfunktion efter vaginal förlossning är sparsam och svårtolkad.<sup>168-170</sup> Sfinkter- och bäckenbottenskadorna kan bli kliniskt signifikanta först efter många år men långtidsuppföljningar saknas. Liksom för kvinnor med lindrig perianal CD, finns det sannolikt en mindre grupp kvinnor med bäckenreservoar och utan särskilda riskfaktorer som lämpar sig för vaginal förlossning.<sup>166</sup> Episiotomi kan utföras under förlossningen för att undvika en okontrollerad bristning som kan involvera analsfinktern. En studie har dock beskrivit utveckling av perianal sjukdom hos ett antal kvinnor med IBD utan tidigare perianalt engagemang som genomgått episiotomi.<sup>171</sup>

## Endoskopi och radiologi

Hos gravida kvinnor med misstanke om IBD eller känd IBD med akut skov rekommenderas flexibel sigmoideoskopi eller koloskopi om undersökningsresultatet förväntas påverka handläggningen av sjukdomen. Endoskopi i nedre magtarmkanalen med flexibel endoskopi anses vara lika säker i alla trimestrar, utan ökning av komplikationer vare sig för moder eller foster, och det föreligger ingen kontraindikation mot att ta slemhinnebiopsier.<sup>172</sup> Undersökningar under graviditet ska dock enbart genomföras om stark indikation föreligger och undersökningarna bör då om möjligt ske i andra trimestern.<sup>159,173</sup> Data gällande kapselendoskopi saknas och därför avrådes från denna undersökningsmetod. Fekalt kalprotektin är pålitligt även under graviditet och kan med fördel användas som ett icke-invasivt alternativ för monitorering av sjukdomsaktivitet.<sup>174-176</sup>

Endoskopiska procedurer ska genomföras med patienten i framstupa vänster sidoläge eftersom en gravid uterus med patienten i rygggläge kan komprimera aorta eller vena cava inferior med maternell hypotension och minskad placentaperfusion som följd.<sup>173</sup> Man

måste säkerställa god syresättning hos modern, och monitorera med pulsoximeter och blodtrycksmätning.

Opioider som oxikodon, petidin och fentanyl går bra att använda om det behövs under endoskopin. Benzodiazepiner bör undvikas framförallt under den första trimestern, men om medicinering med opioider är otillräcklig rekommenderas midazolam framför andra benzodiazepiner.<sup>173</sup> Patienter som behöver djup sedering ska få lägsta möjliga effektiva läkemedelsdos och inför en sådan undersökning bör behov av kontroll av fosterstatus under undersökningen diskuteras med obstetrikern, då viss risk för sedering även av fostret eller respiratorisk påverkan hos modern kan uppträda.

Vi rekommenderar att radiologiska undersökningar om möjligt begränsas till ultraljud och MR, även om moderna CT-apparater möjliggör adekvata undersökningar med mycket låga stråldoser. Gadolinium ska undvikas framförallt under den första trimestern.<sup>96,159,177,178</sup>

## Jävsdeklarationer

Sven Almer har erhållit ersättning som föreläsare, konsult eller medlem i rådgivande expertgrupp av Takeda, Janssen, Vifor, Hospira och AbbVie.

Jonas Bengtsson har inget att deklarerat.

Gabriella Bröms har erhållit forskningsstöd av Janssen och Pfizer.

Charlotte Höög har erhållit ersättning som föreläsare, konsult eller medlem i rådgivande expertgrupp av AbbVie, Ferring, Takeda, Sandoz och Olympus.

Karin Källén har inget att deklarerat.

Petter Malmborg har erhållit ersättning som föreläsare av Otsuka, AbbVie, MSD, Ferring, MEDA, Baxter och Nutricia.

Jan Marsal har erhållit forskningsstöd eller ersättning som föreläsare, konsult eller medlem i rådgivande expertgrupp av AbbVie, Amgen, BMS, Calpro AS, Svar Life Science, Ferring, Hospira, Janssen, MSD, Otsuka, Pfizer, Sandoz, Takeda, Tillotts och UCB.

Pär Myrelid har erhållit forskningsstöd ersättning från Ferring, Takeda, AbbVie, Tillotts Pharma och Janssen.

Anna Sand har inget att deklarerat.

Gabriele Wurm Johansson har erhållit ersättning som föreläsare av Medtronic.

## Referenser

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
2. Mosen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:302-6.
3. Mosen U, Brostrom O, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:214-8.
4. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-24.
5. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8.
6. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population- based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* 2015;110:564-71.
7. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:1638-43.
8. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816-9.
9. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
10. Freour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1515-22.
11. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:720-5.
12. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-6.
13. Lees CW, Critchley J, Chee N, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case- control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1621-9.
14. Screening för livmoderhalscancer – Rekommendation och bedömningsunderlag. 2015. at <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-6-39>.)
15. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-7.
16. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
17. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641-8.

18. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:509-15.
19. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:795-801.
20. Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1246-52.
21. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329-34.
22. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25:52-6.
23. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:542-9.
24. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106-12.
25. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-70.
26. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
27. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:237-41.
28. Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1091-8.
29. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2011;17:2696-701.
30. Ubina-Aznar E, De Sola-Earle C, Rivera-Irigoin R, et al. [Crohn's disease and pregnancy. A descriptive and retrospective study]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:277-80.
31. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:724-34.
32. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Inflammatory bowel disease in mother or father and neonatal outcome. *Acta Paediatr* 2002;91:145-51.
33. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:847-55.
34. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
35. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:509-13.

36. de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude CJ. The Effects of Active IBD During Pregnancy in the Era of Novel IBD Therapies. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1305-12.
37. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:501-12.
38. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33.
39. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:199-204.
40. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1539-45.
41. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO, 3rd, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265-9.
42. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:102-5.
43. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:403-6.
44. Karbach U, Ewe K, Schramm P. [(Quality of semen in patients with Crohn's disease) ]. *Z Gastroenterol* 1982;20:314-20.
45. Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease--drugs, ill health, or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983;18:57-60.
46. El-Tawil AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003;35:337-41.
47. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch--anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:185-8.
48. Gorgun E, Remzi FH, Montague DK, et al. Male sexual function improves after ileal pouch anal anastomosis. *Colorectal Dis* 2005;7:545-50.
49. Johnson E, Carlsen E, Nazir M, Nygaard K. [Functional outcome after reservoir surgery in ulcerative colitis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:292-4.
50. Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1032-5.
51. Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:286-9.
52. Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:821-34.
53. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6:811-23.
54. French AE, Koren G, Motherisk T. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003;49:577-8.
55. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010;94:53-73.



56. Ley D, Jones J, Parrish J, et al. Methotrexate Reduces DNA Integrity in Sperm From Men With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018;154:2064-7 e3.
57. Grosen A, Kelsen J, Hvas CL, Bellaguarda E, Hanauer SB. The Influence of Methotrexate Treatment on Male Fertility and Pregnancy Outcome After Paternal Exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:561-9.
58. Ding J, Shang X, Zhang Z, et al. FDA-approved medications that impair human spermatogenesis. *Oncotarget* 2017;8:10714-25.
59. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFalpha Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:396-403.
60. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5:640-63.
61. Moscandrew M, Kane S. Inflammatory bowel diseases and management considerations: fertility and pregnancy. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:395-9.
62. Teruel C, Lopez-San Roman A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2003-8.
63. Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:361-9.
64. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.
65. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-4.
66. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25:271-5.
67. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
68. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:137-42.
69. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014;146:76-84.
70. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
71. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
72. Fetal hemolytisk anemi vid sulfasalazinbehandling under graviditet. Information från Läkemedelsverket 1; 2004: 59-60. Biverkningsnytt; 1; 2004: 59-60.
73. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243-7.

74. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
75. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;105:1057-60.
76. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-8.
77. Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994;344:1708-9.
78. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25-8.
79. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736-42.
80. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:79-85.
81. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
82. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93-101.
83. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sorensen HT, Norgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014;21:73-80.
84. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:489-502.
85. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406-13.
86. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.
87. Pang S, Clark AT, Freeman LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:249-53.
88. Leung YP, Kaplan GG, Coward S, et al. Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:223-30.
89. Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:892.

90. Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94:306-9.
91. Kurtoglu S, Sarici D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur S. Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:160-2.
92. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:683-6.
93. Saulnier PJ, Piguel X, Perault-Pochat MC, Csizmadia-Bremaud C, Saulnier JP. Hypoglycaemic seizure and neonatal acute adrenal insufficiency after maternal exposure to prednisone during pregnancy: a case report. *Eur J Pediatr* 2010;169:763-5.
94. de Vetten L, van Stuijvenberg M, Kema IP, Bocca G. Maternal use of prednisolone is unlikely to be associated with neonatal adrenal suppression-a single-center study of 16 cases. *Eur J Pediatr* 2017;176:1131-6.
95. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, van der Woude CJ. Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1232-41 e1.
96. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57 e1.
97. Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014;63:451-7.
98. Simsek M, Opperman RCM, Mulder CJJ, Lambalk CB, de Boer NKH. The teratogenicity of allopurinol: A comprehensive review of animal and human studies. *Reprod Toxicol* 2018;81:180-7.
99. Sheikh M, Nelson-Piercy C, Duley J, Florin T, Ansari A. Successful Pregnancies with Thiopurine- Allopurinol Co-Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:680-4.
100. Fazal MW, Doogue MP, Leong RW, Bampton PA, Andrews JM. Allopurinol use in pregnancy in three women with inflammatory bowel disease: safety and outcomes: a case series. *BMC Gastroenterol* 2013;13:172.
101. Seinen ML, de Boer NK, van Hoorn ME, van Bodegraven AA, Bouma G. Safe use of allopurinol and low- dose mercaptopurine therapy during pregnancy in an ulcerative colitis patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:E37.
102. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:678-84.
103. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta- analysis. *J Autoimmun* 2017;76:38-52.
104. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92; quiz e24.

105. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228-33.
106. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016;151:110-9.
107. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, van der Ent C, Rizopoulos D, van der Woude CJ. Anti-TNF Levels in Cord Blood at Birth are Associated with Anti-TNF Type. *J Crohns Colitis* 2018;12:939-47.
108. Guiddir T, Fremond ML, Triki TB, et al. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2014;134:e1189-93.
109. 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;4:603-5.
110. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-77.
111. Esteve-Sole A, Deya-Martinez A, Teixido I, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF-alpha during Pregnancy. *Front Immunol* 2017;8:1123.
112. Kattah MG, Milush JM, Burt T, et al. Anti-TNF and thiopurine therapy in pregnant IBD patients does not significantly alter a panel of B-cell and T-cell subsets in 1-year-old infants. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:143.
113. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:308-23.
114. 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;11:318-21.
115. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, et al. P614 Pregnancy outcomes in women with IBD treated with biosimilar infliximab. *ECCO Conference 2018. Vienna2018.*
116. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:811-8.
117. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:129-38.
118. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. No severe neonatal and maternal complications in female patients with inflammatory bowel diseases treated with ustekinumab or vedolizumab during pregnancy. *UEG Journal* 2019;7(8S):15-6.
119. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology* 2018;155:696-704.

120. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351-63.
121. Watson N, Wu K, Farr P, Reynolds NJ, Hampton PJ. Ustekinumab exposure during conception and pregnancy in patients with chronic plaque psoriasis: a case series of 10 pregnancies. *Br J Dermatol* 2019;180:195-6.
122. Geldhof A, Volger, S., Lin, C.B., O'Brien, C., Tikhonov, I. P538 Pregnancy outcomes in women with psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis treated with ustekinumab. *ECCO Journal of Crohn's and Colitis* 2020:S460.
123. Mahadevan U, Naureckas, S., Sharma, B., Tikhonov, I., Szapary, P., Busse C, Kimball, A. Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab. *AGA Gastroenterology* 2018:S588-9.
124. Xeljanz prescribing information. February 2016. . (Accessed 2019-05-08, at <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>.)
125. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2494-500.
126. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* 2008;97:541-5.
127. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:185-7.
128. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf* 2015;10:170-9.
129. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018;125:1069-76.
130. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:152-9.
131. Auerbach M, James SE, Nicoletti M, et al. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravidas. *Am J Med* 2017;130:1402-7.
132. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443- 68.
133. Vaccin mot tuberkulos (TB). 2020. (Accessed 2020-01-31, at <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vaccinera-o/tuberkulos-tb/>.)
134. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1426-38.
135. Moffatt DC, Ilynyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2517-23.

136. Hansen TS, Jess T, Vind I, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5:577-84.
137. Klenske E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Drug Levels in the Maternal Serum, Cord Blood and Breast Milk of a Ustekinumab-Treated Patient with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2019;13:267-9.
138. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC. Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018;154:752-4 e1.
139. Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, et al. Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:120-3.
140. Prednisolon. (Accessed 2019-05-08, at <https://www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedamning/databas/prednisolonsystemiskt.4.4bc1be9b166e94c89705cad4.html>.)
141. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146:835-48 e6.
142. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
143. Hansen AT, Erichsen R, Horvath-Puho E, Sorensen HT. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017;15:702-8.
144. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
145. Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi. 2018. at [https://www.sfog.se/natupplaga/SFOG\\_nr793891c774-98ba-4344-9db0-74404cfd5e21.pdf](https://www.sfog.se/natupplaga/SFOG_nr793891c774-98ba-4344-9db0-74404cfd5e21.pdf).)
146. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77- 81.
147. Asztely M, Palmblad S, Wikland M, Hulten L. Radiological study of changes in the pelvis in women following proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1991;6:103-7.
148. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1365-74.
149. Wikland M, Jansson I, Asztely M, et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis* 1990;5:49-52.
150. Norgard BM, Larsen PV, Fedder J, de Silva PS, Larsen MD, Friedman S. Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study. *Gut* 2016;65:767-76.
151. Friedman S, Larsen PV, Fedder J, Norgard BM. The reduced chance of a live birth in women with IBD receiving assisted reproduction is due to a failure to achieve a clinical pregnancy. *Gut* 2017;66:556-8.

152. Oza SS, Pabby V, Dodge LE, et al. In Vitro Fertilization in Women With Inflammatory Bowel Disease Is as Successful as in Women From the General Infertility Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1641-6 e3.
153. Pabby V, Oza SS, Dodge LE, et al. In Vitro Fertilization Is Successful in Women With Ulcerative Colitis and Ileal Pouch Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:792-7.
154. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594-7.
155. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227-31.
156. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012;256:1045-8.
157. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258:275-82.
158. Hor T, Lefevre JH, Shields C, Chafai N, Turet E, Parc Y. Female sexual function and fertility after ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:593-601.
159. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107-24.
160. Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg* 2001;18:409-17.
161. Aytac E, Ozuner G, Isik O, Gorgun E, Remzi FH. Surgical management of patients with ulcerative colitis during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *J Crohns Colitis* 2015;9:82-5.
162. Killeen S, Gunn J, Hartley J. Surgical management of complicated and medically refractory inflammatory bowel disease during pregnancy. *Colorectal Dis* 2017;19:123-38.
163. Gerdin E, Sverrisdottir G, Badi A, Carlsson B, Graf W. The role of maternal age and episiotomy in the risk of anal sphincter tears during childbirth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:286-90.
164. Dudding TC, Vaizey CJ, Kamm MA. Obstetric anal sphincter injury: incidence, risk factors, and management. *Ann Surg* 2008;247:224-37.
165. Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol* 2011;11:6.
166. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:712-20.
167. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1283-8.
168. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1691-9.

169. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127-35.
170. Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, et al. Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2015;60:471-7.
171. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1918-22.
172. De Lima A, Galjart B, Wisse PH, Bramer WM, van der Woude CJ. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? - a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015;15:15.
173. Committee ASoP, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012;76:18-24.
174. Balint A, Berenyi A, Farkas K, et al. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol* 2017;28:171-5.
175. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, et al. Fecal Calprotectin During Pregnancy in Women With Moderate-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:839-48.
176. Julsgaard M, Hvas CL, Gearry RB, et al. Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy: Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1240-6.
177. Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012;32:897-911.
178. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016;316:952-61.