

Medicinsk behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme under graviditet og amning

Forfattere og korrespondance

Sabine Becker, Lisbet Ambrosius Christensen (tovholder), Anette Hygum Knudsen, Inge Nordgaard-Lassen; Mette Julsgaard Nielsen; Klaus Theede, Benedicte Wilson.

Korrespondance

Lisbet Ambrosius Christensen
Med. Afd. V, Århus Universitetshospital
e-mail: lisbchte@rm.dk

Status

Første udkast:	xx.xx xxxx
Diskuteret på Hindsgavl:	xx.xx xxxx
Korrigeret udkast:	xx.xx xxxx
Endelig guideline:	xx.xx xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

Afgrænsning af emnet:

Anbefalingerne vedrørende medicinsk behandling vil kun omfatte systemisk, og ikke lokal behandling. Vi mener at anbefalingerne vedrørende lokal behandling kan følge de systemiske medicinske behandlinger vedrørende præparater med identisk indhold. Almindelige behandlingsprincipper af moderat og svær sygdom vil ikke blive gennemgået, idet der henvises til øvrige guidelines. Den mulige betydning af medicinsk behandling som omfatter kombination af præparaterne er ikke belyst.

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

Quick-guide

5-ASA/sulfasalazin

- Brug af 5-ASA under graviditet anses for at være sikker. Der er ikke rapporteret signifikant øget risiko for misdannelser, dødfødsler, spontan abort eller præterm fødsel i doser op til 3 g/dg.
- Der anbefales folinsyre-tilskud under behandling med sulfasalazin med henblik på at forebygge neuralrørsdefekt.
- 5-ASA kan anvendes under amning.

Corticosteroider

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

Antibiotika

- Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes på skærpet indikation.

Thiopuriner (Azathioprin, Purinethol)

- Remissionsbevarende behandling med thiopuriner anses for sikkert.

- Remissionsbevarende behandling af gravide patienter, som ikke tidligere har fået behandling bør vurderes individuelt, med baggrund i risiko for bivirkninger hos op til 25%.
- Påbegyndelse af behandling er ikke relevant i 3. trimester, grundet tid til klinisk effekt.

Metotrexat

- Remissionsbevarende behandling med metotrexat er kontraindiceret under graviditet

Anti-TNF-alfa

- Behandling med anti-TNF-alfa synes at være sikker under graviditet
- Behandling efter uge 28-30 kræver nøje individuel vurdering.
- Anti-TNF-alfa kan gives i forbindelse med amning

Natalizumab

- Behandling med Natalizumab anbefales ikke under graviditet eller amning pga utilstrækkelige eller manglende data

Ciclosporin

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

Generelle forholdsregler og information til patienten

- Remissionsbevarende behandling anbefales fortsat under graviditet og amning.
- Behandling med methotrexat og natalizumab er kontraindiceret under graviditet og amning.
- Graviditet tilrådes når sygdommen er i remission
- Normal vitamin- og mineralstatus bør sikres.
- Ved aktiv sygdom følges de vanlige behandlingsprincipper.
- Regelmæssig obstetrisk vurdering vedr. fostertilvækst og -udvikling.
- Rygestop anbefales.
- Undersøgelser, som kan foretages under graviditet: endoskopi med forsigtighed, dog er kapselendoskopi kontraindiceret pga risiko for obstruktion ved fastsidning. UL-undersøgelse kan anvendes, mens øvrige billeddiagnostiske undersøgelser foretages afhængig af tidspunkt i graviditet samt indikation.
- Tæt samarbejde mellem gastroenterolog, obstetrikere og eventuelt kirurg anbefales.
- Børn født af mødre, som har modtaget anti-TNF-alfa behandling under graviditeten må ikke vaccineres med levende svækkede vacciner indenfor de første 6-7 måneder.

Indledning:

Baggrund:

Mere end 50% af kvinder med IBD vil være i medicinsk behandling i den reproduktive alder (1). Det er almindeligt antaget at recidiv under en graviditet udgør en større risiko for fosteret end den medicinske behandling. I takt med den stadig udbredte anvendelse af avanceret medicinsk behandling er rådgivning under graviditet og i ammeperioden et vigtigt element. Individuel rådgivning under hensyntagen til det samlede sygdomsbillede og effekt af tidligere behandling er påkrævet.

Danske undersøgelser har vist, at kvinder med UC har en øget risiko for at føde for tidligt (2), og at kvinder med CD har øget risiko for reduceret fostervækst og for tidlig fødsel (3). Hvorvidt dette skyldes sygdomsaktivitet, den medicinske behandling eller andre årsager er uafklaret.

Definitioner:

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

Forkortelser:

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

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Under graviditet	Evidensniveau	Anbefaling
5-ASA/sulfasalazin kan anvendes op til 3 g/dg	II	B
Corticosteroider kan anvendes.	III	C
Thiopuriner kan anvendes.	III-IV	C
Metotrexat kan ikke anvendes	III-IV	C
Infliximab og adalimumab kan anvendes	IV	C
Natalizumab anbefales ikke anvendt	IV	C-D
Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes på tvingende indikation.	III	C
Ciclosporin kan anvendes på tvingende indikation	IV	C

I ammeperioden	Evidensniveau	Anbefaling
5-ASA kan anvendes	II	B
Corticosteroider kan anvendes.	III	C
Thiopuriner kan anvendes	II-III	B
Metotrexat kan ikke anvendes	IV	C
Infliximab og adalimumab kan anvendes	IV	C
Natalizumab anbefales ikke anvendt	Ingen data	
Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes	IV	D
Ciclosporin kan ikke anvendes	III	B

Emneopdelt gennemgang :

[

Kan 5-ASA anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Graviditet:

En metaanalyse fra 2007 af 7 kontrollerede retrospektive studier med 2200 patienter (642 i behandling med 5-ASA inkl. sulfasalazin og 1558 IBD patienter uden behandling) viste ingen signifikant øget risiko for medfødte misdannelser, dødfødsler, spontan abort, for tidlig fødsel eller lav fødselsvægt (4).

Imidlertid har enkelte studier vist, at kvinder, som behandles med 5-ASA under graviditeten, har en øget risiko for at føde for tidligt, føde et barn med lav fødselsvægt eller et dødfødt barn (5;6). Disse studier belyser dog ikke, om det er en effekt af 5-ASA i sig selv eller den underliggende sygdom.

Sulfasalazin hæmmer folatomsætningen, og tilskud af folinsyre anbefales før og under graviditet(7).

På baggrund af de foreliggende kontrollerede undersøgelser og metaanalyser må brugen af 5-ASA/sulfasalazin under graviditet anses for at være sikker i doser op til 3g/døgn (8).

Amning: Der udskilles kun minimale mængder 5-ASA i modermælk (9).

Der er rapporteret enkelte tilfælde hvor brysternærede børn udviklede diarre, når mødre indtog 5-ASA præparater. I sådanne tilfælde må man overveje at pausere 5-ASA eller ophøre med amning (7).

Kliniske anbefalinger

5-ASA/sulfasalazin under graviditet anses for at være sikker i doser op til 3g/døgn. (EL-II, R-B)

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

Kan corticosteroider anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Corticosteroider

Corticosteroider passerer placenta, men nedbrydes hurtigt til mindre aktive metabolitter, hvilket resulterer i lavere serum koncentrationer hos fosteret.

Der fandtes en marginalt øget risiko for læbe-ganespalte (OR 3.0, 95%CI 1.08–8.54) i en meta-analyse efter eksponering for corticosteroider i graviditeten. En prospektiv case-kohorte undersøgelse af 311 gravide (65,4% eksponeret i 1. trimester) udsat for corticosteroider under graviditeten (i median 8,5 uger) viste ikke øget forekomst af større misdannelser og ingen tilfælde af læbe-ganespalte (7).

For tidlig fødsel er også beskrevet (10) mens der hos mennesker ikke er fundet forhøjet forekomst af andre misdannelser (7).

Budesonid har en meget høj first pass metabolisme i leveren. En retrospektiv opgørelse af 8 kvinder som fik 6 til 9 mg budesonid/dag for CD viste ingen misdannelser (7). Hos forsøgsdyr er toksiske doser af budesonid fundet både teratogene og embryocide (11).

Amning:

Corticosteroider forekommer i lave koncentrationer i modermælk. Der er minimal udskillelse i modermælk ved indtagelse af mindre end 30 mg prednisolon dagligt (12;13).

Hos astma patienter fandt man at budesonid-koncentrationen i modermælk svarede til koncentrationen i plasma. Den estimerede daglige dosis for barnet var 0.3% af den daglige maternelle dosis (14).

Kliniske anbefalinger:

Corticosteroider kan anvendes under graviditet (EL 3, R-C)
.Corticosteroid kan anvendes i ammeperioden (EL 3; R-C)

Kan thiopurinbehandling fortsætte under graviditet og i ammeperioden?

Azathioprin passerer placenta og metabolitten 6-MP er fundet i føtalt blod (15). Fødselsudkomme er undersøgt blandt mere end 600 graviditeter eksponeret for Azathioprin. Cleary fandt marginalt øget risiko for atrie-/ventrikelseptumdefekt ved Azathioprinbehandling (OR 2,8; CI 1,13-5,82) (16), som også omfattede kvinder med andre autoimmune sygdomme. Andre studier blandt IBD-patienter har dog ikke vist øget risiko for medfødte misdannelser (8;17-19). Øget risiko for lav fødselsvægt (16;19) eller for tidlig fødsel (10;16;19;20) er fundet i nogle studier, mens andre ikke har kunnet dokumentere signifikante forskelle (8;17-19). Overordnet er der således ikke demonstreret specifikke misdannelser eller påvirket fødselsudkomme alene med baggrund i Azathioprinbehandling. I et netop publiceret survey blandt 175 gastroenterologer, som tilsammen varetager behandling af mere end 82000 ptt angiver 90% at de vil anbefale ptt at fortsætte med thiopuriner under en graviditet (21). Dette på trods af at 6-MP og dets prodrug Azathioprin klassificeres som pregnancy class D af FDA (7).

Amning

Der er fundet minimal udskillelse af den aktive metabolit 6-MP i modermælken ved behandling med op til 200 mg azathioprin dagligt (22). Baseret på den højeste målte koncentration vil barnet modtage 0.008 mg/kg legemsvægt pr døgn. Udskillelsen sker hovedsageligt inden for de første to timer efter tabletindtagelse, hvorfor man i særlige tilfælde kan anbefale kvinden at malke ud den første gang efter tabletindtagelse.

Kliniske anbefalinger:

Thiopurinbehandling kan anvendes under graviditet (EL 3-4, R-C)

Thiopurinbehandling kan anvendes i ammeperioden (EL 2-3, R-B)

Kan Metotrexat anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Metotrexat er en folinsyreantagonist, og anvendelse under organogenesen er associeret med multiple misdannelser (7). Metotrexat er med henblik på graviditet klassificeret som kategori X af FDA, og kvinder anbefales at anvende sikker antikonception i den fertile alder, under samtidig behandling med Metotrexat.

Metotrexat udskilles i brystmælk og amning under metotrexatbehandling er kontraindiceret (7)

Kliniske anbefalinger:

Metotrexatbehandling er kontraindiceret under graviditet (EL 3-4, R-C)

Metotrexatbehandling er kontraindiceret i ammeperioden. (EL 4, R-C)

Kan Infliximab og Adalimumab anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Infliximab og adalimumab er IgG1 antistoffer, der ikke passerer placenta i første og begyndelsen af andet trimester (7). Herefter sker en øget placental overgang fra sent i 2. trimester.

Certolizumab (der er et pegyleret Fab fragment af et anti-TNF-alfa antistof) menes derimod ikke at passere placenta. Der er påvist infliximab i blodet i op til 6 måneder efter fødslen hos nyfødte, hvis mødre har fået infliximab gennem hele graviditeten. Betydning for immunfunktionen hos børnene er uafklaret. Data for adalimumab kendes ikke.

Infliximab og adalimumab er med henblik på graviditet klassificeret af FDA som klasse B. Der foreligger således ingen humane kontrollerede studier, men dyrestudier har ikke vist nogen føtal risiko.

Der foreligger opgørelser over case-studier omkring brug af infliximab (ca. 300 graviditeter) og adalimumab (ca. 200 graviditeter) som behandling ved konception, under graviditet og amning (23-26). Disse viser samlet at anti-TNF-alfa behandling synes sikker under graviditet og uden øget risiko for malformationer (25;27-29). Data er dog fortsat begrænsede og generelle rekommandationer er vanskelige at give. På grund af den placentare passage anbefales at behandling revurderes ved start af 3.trimester (uge 28-30) og om mulig pausering af anti-TNF-alfa behandling frem til fødslen, hvorefter behandling kan genoptages .

To af de største studier vedr. sikkerhedsregistrering er TREAT (Crohn´s therapy, Ressource, Evaluation and assessment Tool registry (28;29) samt infliximab database (Centocor,USA). Herfra er ikke set øget forekomst af føtale malformationer, øget hyppighed af abort eller neonatale komplikationer ved infliximab behandling sammenlignet med kontroller og Crohn´s sygdom uden IFX behandling.

En sjælden kombination af medfødte abnormiteter (VACTERL – vertebra abnormitet, anal atresi, cardiel defekt, tracheo-oesophageal fistel, renal og ekstremitets abnormiteter) samt øget abort risiko under behandling med anti-TNF-alfa har været fremført, men risiko og sammenhæng er uklar (30-32).

I brystmælk kan der ikke påvises infliximab (27;33;34) og mindre end 1/100 af adalimumabs serumkoncentration kan måles (35).

Beslutning om anvendelse af infliximab eller adalimumab behandling under graviditet beror fortsat på en individuel klinisk vurdering efter grundig information af patienten.

Abort bør ikke tilrådes på baggrund af anti-TNF-alfa behandling

Kliniske rekommandationer:

Infliximab og Adalimumab kan anvendes under graviditet, men behandling efter uge 28-30 kræver nøje individuel vurdering (EL 4,R -C).

Infliximab og Adalimumab kan anvendes i ammeperioden (EL 4, R-C). Abort bør ikke tilrådes pga behandling.

Kan Natalizumab anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Natalizumab er et humant monoklonalt antistof med alfa-4-integrin, en selektiv adhæsionsmolekyle hæmmer og et IgG4 antistof. IgG4 transporteres aktivt over placenta i 2. og 3. trimester.

Der er rapporteret 164 graviditeter under behandling med Natalizumab –heraf 35 med Crohn´s sygdom. Sikkerheden for fosteret under graviditeten er ukendt hvorfor Natalizumab af FDA er klassificeret som kategori C. Selv om registreringerne ikke har vist øget forekomst af deformiteter hos barnet er antal behandlede få – ligesom der ikke haves yderligere erfaring fra andre alfa-4 integrin antistoffer til sammenligning (25).Der eksisterer ingen data for anvendelse af Natalizumab i ammeperioden

Kliniske rekommandationer:

Natalizumab anbefales ikke anvendt under graviditet eller i ammeperioden pga utilstrækkelige eller manglende data (EL-4, R C-D)

Kan Metronidazol og Ciprofloxacin anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Der foreligger ingen data på gravide IBD patienter.

Metronidazol.

2 metaanalyser og et prospektivt kontrolleret kohorte studie (n=228; 86% eksponeret i 1. trimester) har ikke kunnet vise forøget forekomst af misdannelser i den eksponerede gruppe (7). Et randomiseret kontrolleret studie af 7 dages metronidazol-behandling til forebyggelse af for tidlig fødsel viste signifikant øget risiko for for tidlig fødsel (<37 uger) i den behandlede gruppe (33/53 vs. 18/46) (36).

Metronidazol udskilles i modermælken. Effekten på børn er uvis. Ekspositionen er < 10% af rekommanderet dosis for behandling af infektioner hos børn (7).

Ciprofloxacin

Der er påvist tegn på bruskegeneration i dyreforsøg mens undersøgelser af børn ikke har vist tegn på bruskskader.

En metaanalyse af 5 studier viser ingen øget forekomst af misdannelser efter eksponering for ciprofloxacin i 1. trimester (984 eksponerede). 3 kontrollerede studier af i alt 333 kvinder og 151.708 kontroller gav ingen øget forekomst af præmatur fødsel, reduceret fostervækst eller dødfødsel.(37)

Ekspositionen for ciprofloxacin ved amning er lille.

Kliniske rekommandationer

Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes under graviditet på tvingende indikation.(EL 3, R- C)
Metronidazol og ciprofloxacin kan anvendes i ammeperioden (EL-4, R-D)

Kan ciclosporin anvendes under graviditet og i ammeperioden?

Der foreligger en metaanalyse af 15 observationelle undersøgelser af i alt 410 patienter, som har fået ciclosporin under graviditeten. Der blev ikke fundet signifikant flere misdannelser. De fleste patienter var transplanterede (38). IBD patienter behandlet med ciclosporin under graviditeten er kun beskrevet som kasuistiske meddelelser (7;39).

Amning:

Ganske få data er tilgængelige om ciclosporin og amning, og der er målt ganske høje serumværdier hos enkelte spædbørn, hvorfor amning må frarådes. (40).

Kliniske anbefalinger:

Det er uvist om Ciclosporinbehandling kan være et alternativ ved svær aktiv colitis i graviditeten, idet data er få. (EL 4, R-D)

Behandling i ammeperioden frarådes. (EL 3, R-B)

Litteratursøgning og referencer

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.03.2011

Søgning i PubMed og The Cochrane Library

Søgeord: Inflammatory bowel disease, pregnancy, thiopurines, glucocorticoids, 5-ASA, Infliximab, Adalimumab, medical treatment, guidelines, antibiotics, outcome,

Reference List

- (1) Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1):49-58.
 - (2) Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3165-3170.
 - (3) Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12):2426-2430.
 - (4) 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(2):271-275.
 - (5) Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A et al. The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114(1):23-28.
 - (6) 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(2):243-247.
 - (7) Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12):1736-1750.
 - (8) Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(4):656-661.
 - (9) Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(5):399-402.
 - (10) 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(7):1406-1413.
 - (11) Kihlstrom I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1987; 37(1):43-46.
 - (12) Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ, Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(3):324-328.
 - (13) Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106(6):1008-1011.
 - (14) Falt A, Bengtsson T, Kennedy BM, Gyllenberg A, Lindberg B, Thorsson L et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4):798-802.
 - (15) Sarrikoski S, Seppala M. Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 115, 1100-1106. 1973.
- Ref Type: Magazine Article
- (16) Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(7):647-654.
 - (17) Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99(2):443-446.
 - (18) Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60(2):198-203.

- (19) Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(10):696-701.
- (20) Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6):827-834.
- (21) Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6):707-713.
- (22) Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10):1209-1213.
- (23) Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(5):881-895.
- (24) Johnson PL JKCCeal. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Gastroenterology* [136]. 2009. Abstract
- (25) Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2):214-223.
- (26) O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10):885-894.
- (27) Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(7):613-616.
- (28) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2385-2392.
- (29) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):621-630.
- (30) Berthelot JM, de Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Liote F, Goeb V et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009; 76(1):28-34.
- (31) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36(3):635-641.
- (32) Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3:iii28-iii31.
- (33) Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14(19):3085-3087.
- (34) Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10):1255-1258.
- (35) Ben Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(5):475-476.
- (36) Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 2006; 113(1):65-74.

- (37) Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2):75-78.
- (38) Bar OB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71(8):1051-1055.
- (39) Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(7):1044-1048.
- (40) Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 75(12):2144-2146.