

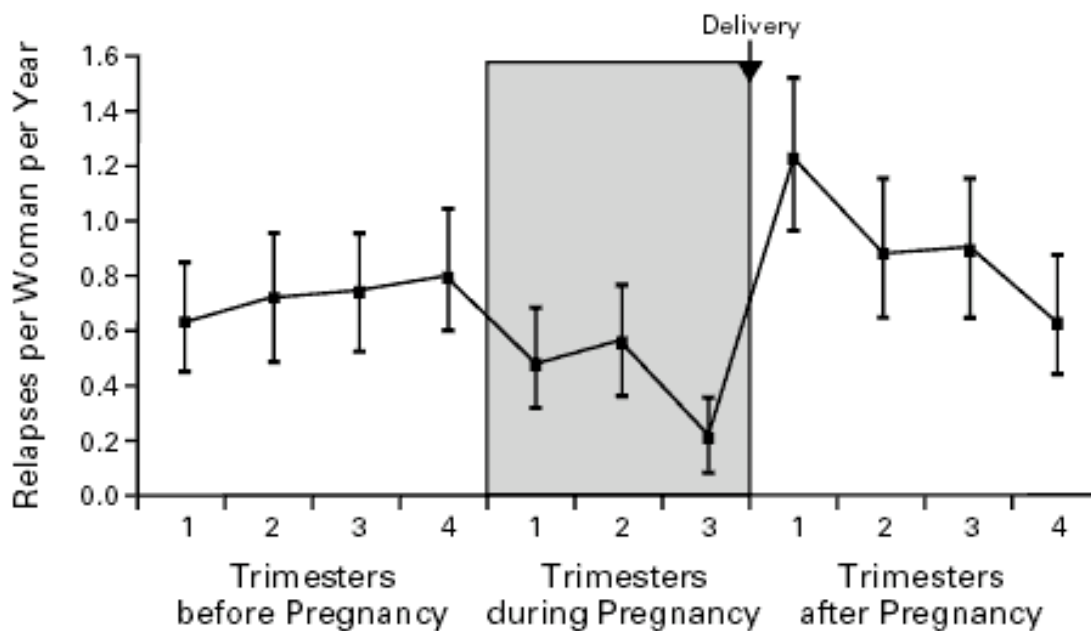
## MS-sällskapets riktlinjer för råd och terapi vid MS och graviditet

### MS-diagnostik under graviditet

MS debuterar sällan under graviditet [1, 2]. I de fall då MS-diagnostik ändå blir aktuell under denna period finns inga kända hinder för utredning med vare sig LP eller MR-undersökning. Eftersom den kliniska erfarenheten av MR på gravida ännu är begränsad, rekommenderas ändå att undvika MR åtminstone under organanläggningsperioden i den första trimestern [3]. Undersökning med kontrastmedel bör undvikas under graviditet.

### Sjukdomsaktivitet under graviditet

Immunologiska omställningar under graviditeten orsakar en minskad skovfrekvens, särskilt i den tredje trimestern då skovfrekvensen motsvarar 0,2 skov per år. Detta uppvägs av en ökad skovfrekvens i tre månader efter förlossningen (motsvarande 1,2 skov/år) så att den sammantagna skovfrekvensen för hela perioden graviditet + post-partum inte skiljer sig nämnvärt från kvinnans skovfrekvens i andra perioder i livet [4]. (Se fig)





## **Behandlingsrekommendationer under graviditet och amning**

### Interferon beta (Avonex, Betaferon, Rebif)

Behandling med interferon beta har inte bedömts öka risken för kongenitala missbildningar. Det bör dock beaktas att data rörande säkerhet av behandling med interferon beta under en hel graviditet är mycket begränsade. En studie visade ökad risk för spontanabort (frekvens 39,1 % hos MS-sjuka med interferon beta-behandling, 19,0% hos MS-sjuka som ej behandlades, 5% i frisk kontrollgrupp) samt reducerad födelsevikt (ca 600 g lägre än i frisk kontrollgrupp) [5, 6]. I en annan studie förelåg ingen signifikant ökad risk för missfall [7]. Behandling skall inte inledas under graviditet, men för kvinnor som sedan tidigare står på interferon beta kan man överväga fortsatt behandling under graviditeten vid befarad hög skovfrekvens. Faktorer som predisponerar för sådant förlopp är hög skovfrekvens året innan eller under graviditeten, samt hög DSS vid graviditetsdebut [8].

Den MS-sjuka kvinnan måste naturligtvis själv vara delaktig i eventuellt beslut om att fortsätta interferon beta-terapi under graviditeten och vara väl informerad om den ökade risk för missfall som då kan föreligga.

Interferon beta är inte godkänt vid amning och kan således ej användas post-partum om kvinnan önskar amma sitt barn.

### Glatirameracetat (Copaxone)

Inga negativa effekter har påvisats i djurförsök [9], men glatirameracetat är ofullständigt studerat under graviditet och amning hos människa. I brist på tillräcklig erfarenhet rekommenderas utsättning före planerad graviditet. Utsättning kan ske direkt före planerad konception då glatirameracetat bryts ned snabbt efter subkutan injektion. I händelse av graviditet under pågående behandling skall preparatet utsättas men det föreligger inte indikation för abort. Preparatet passerar över i bröstmjolk och skall inte användas under amning.

### Natalizumab (Tysabri)

Reproduktionstoxikologiska effekter av natalizumab samt passage till bröstmjolk har påvisats i djurstudier. Det finns inga studier om säkerheten vid graviditet eller amning hos människa men av hittills 80 rapporterade graviditeter med känd utgång finns inga kända missbildningar eller ökad missfallsrisk [Biogen Idec, data on file]. Med hänvisning till negativa effekter i djurförsök rekommenderas dock att behandling avslutas före graviditet och ej ges under amning.

Baserat på preparatets halveringstid på ca 17 dygn samt effektduration i 4 veckor rekommenderas att tre månader bör förflyta mellan sista dosen natalizumab och planerad konception.

### Mitoxantrone (Mitoxantron, Novantrone)

Mitoxantrone har negativ inverkan på fertiliteten och i djurförsök negativ inverkan på fostret (prematuritet, låg födelsevikt, njurpåverkan) och är därför kontraindicerat vid graviditet och amning [9]. Signifikanta koncentrationer har uppmätts i bröstmjolk upp till 28 dagar efter avslutad behandling. Patienter som påbörjar behandling med Mitoxantrone skall noga



informerar om fertilitetsaspekterna och uppmanas att använda tillförlitlig preventivmetod. Möjligheten till frysning av sperma respektive befruktade ägg skall delges patienten före initiering av terapin. Fertila kvinnor skall lämna negativt graviditetstest före varje behandlingstillfälle. Skulle trots detta graviditet inträffa under behandling skall kvinnan informeras om den ökade risk för fosterskador som föreligger och kontakt etableras med gynekolog/specialist-MVC.

På grund av att halveringstider på upp till två veckor kan förekomma bör konception inte ske före tre månader efter senaste dos mitoxantrone.

#### Intravenöst immunoglobulin – IVIG (Gammagard, KIOVIG, Octagam, Xepol)

Behandling med intravenöst immunoglobulin vid skovvist förloppande MS har visst vetenskapligt stöd men data är motsägelsefulla avseende dess effektivitet. En nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie vid skovvis förloppande MS kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i vare sig skovfrekvens eller MR variabler mellan doserna 0,4 g/kg, 0,2 g/kg eller placebo givet var fjärde vecka under en 48-veckorsperiod [10].

De få studier som finns om IVIG hos gravida MS-patienter är inte kontrollerade eller randomiserade men tyder på en positiv effekt på den förväntat ökade skovfrekvensen post-partum [11, 12]. Doseringen skiljer sig mellan studierna. En modell som har använts återges nedan.

#### **Dosering för IVIG-behandling post-partum enligt Achiron [10].**

| Tid efter förlossningen    | Dosering                               |
|----------------------------|--|
| Vecka 1 efter förlossning  | 0,4 g/kg kroppsvikt/dygn i fem dagar   |
| Vecka 6 efter förlossning  | 0,4 g/kg kroppsvikt som endagsinfusion |
| Vecka 12 efter förlossning | 0,4 g/kg kroppsvikt som endagsinfusion |

Man bör beakta att IVIG ökar plasmaviskositeten vilket ytterligare adderar till de risker för tromboemboliska komplikationer (TEC) som graviditeten i sig medför. Förekomst av TEC vid IVIG-behandling till gravida MS-patienter har ej studerats. Vid IVIG på andra indikationer anges incidensen TEC till 3-5% [13]. Vid uppladdningsdoser av IVIG post-partum kan lågmolekylärt heparin användas som trombosprofylax för att minska risken för TEC.

#### Metylprednisolon

Metylprednisolon kan användas vid MS-skov, då ofta i dosering 1 gram dagligen i tre dagar, sk steroidpuls. Det saknas studier om steroidpulsbehandling vid graviditet, men vid långtidsbehandling med lägre steroiddoser till andra sjukdomsgrupper har man visat negativ påverkan på fostret i form av binjurebarkssuppression, gomspalt och prematuritet [14]. Långtidseffekten av steroidpuls vid MS-skov är tveksam och vid graviditet bör behandlingen därför förbehållas mycket svåra funktionsnedsättande skov och helt undvikas under den första trimestern.

Metylprednisolon passerar över i bröstmjolk och är ej godkänt vid amning. Om svåra skov inträffar under amningsperioden och föranleder steroidbehandling så skall bröstmjolk pumpas ut och kastas till och med tre dagar efter avslutad behandling.

### Sammanfattning immunomodulation vid graviditet

Epidemiologiska data som visar minskad risk för skov under graviditet talar för att merparten av personer med MS inte behöver någon immunomodulerande behandling under graviditeten. Interferon anses numera vara säkert att använda fram till konception och kan därför kvarhållas fram till bekräftad graviditet om man befarar hög skovfrekvens om detta sänts ut. För patienter med dokumenterat hög sjukdomsaktivitet kan det vara aktuellt att återinsätta immunomodulerande behandling under postpartumperioden, då skovrisken är ytterligare ökad. Patienten måste då avstå från amning vid samtliga immunomodulerande behandlingar utom IVIG, där dock den vetenskapliga dokumentationen av effekt är bristfällig.

### Graviditetskomplikationer vid MS

MS medför ingen ökad risk för graviditetskomplikationer. Vid förekomst av neurogen blås- eller tarmstörning kan dock trycket från den växande livmodern medföra ökad risk för UVI och obstipation [9]. Graviditetsanemi förekommer av okänd orsak oftare bland MS-sjuka [15].

### Val av förlossningsmetod

Frekvensen kejsarsnitt är ökad hos kvinnor med MS, men det verkar inte finnas någon medicinsk grund för detta. Förlossningssätt bör avgöras helt utifrån obstetriska hänsyn. Vid kejsarsnitt krävs noggrann postoperativ övervakning och aktiv behandling av eventuell temperaturstegring.

### Anestesi under förlossningen

Spinal- respektive epiduralbedövning till MS-sjuka har tidigare misstänkts kunna utlösa MS-skov. Senare studier har emellertid inte påvisat något sådant samband [16, 17] varför dessa anestesimetoder numera inte kan anses kontraindicerade vid MS.

### Post-partum-period och amning

Kvinnans ökade risk för skov i post-partum-perioden kan medföra att hon i händelse av skov under denna period får svårt att ta hand om och knyta an till barnet och då kan vara i behov av stödinsatser.

Amning i sig påverkar vare sig skovfrekvens eller sjukdomsförlopp [8]. Däremot kan det finnas anledning att avsluta amningen i förtid för att återinsätta förloppsmodifierande MS-behandling.

### Konsekvenser för barnet

Till följd av sin hereditet för MS löper barnet till en MS-sjuk kvinna eller man ca sju gånger ökad risk att insjukna i MS jämfört med normalpopulationen. Den absoluta familjära livstidsrisken beräknas till 2,5 % oberoende kön [18]. Barn till MS-sjuka mödrar har en något



lägre födelsevikt än genomsnittet [19]. I övrigt finns inga rapporter om ökad sjuklighet eller funktionsnedsättning hos dessa barn.

## Referenslista

1. Poser, S. and W. Poser, *Multiple sclerosis and gestation*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1422-7.
2. Runmarker, B. and O. Andersen, *Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up*. Brain, 1993. **116**: p. 117-134.
3. De Wilde, J.P., A.W. Rivers, and D.L. Price, *A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus*. Prog Biophys Mol Biol, 2005. **87**(2-3): p. 335-53.
4. Confavreux, C., et al., *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 285-91.
5. Boskovic, R., et al., *The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort*. Neurology, 2005. **65**(6): p. 807-11.
6. Dahl, J., et al., *Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1961-3.
7. Sandberg-Wollheim, M., et al., *Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis*. Neurology, 2005. **65**(6): p. 802-6.
8. Vukusic, S., et al., *Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse*. Brain, 2004. **127**(Pt 6): p. 1353-60.
9. Ferrero, S., S. Pretta, and N. Ragni, *Multiple sclerosis: management issues during pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **115**(1): p. 3-9.
10. Fazekas, F., et al., *Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial*. Neurology, 2008. **71**(4): p. 265-71.
11. Achiron, A., et al., *Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study*. J Neurol, 1996. **243**(1): p. 25-8.
12. Haas, J. and O.R. Hommes, *A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler, 2007. **13**(7): p. 900-8.
13. Katz, U. and Y. Shoenfeld, *Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications*. Lupus, 2005. **14**(10): p. 802-8.
14. Lorenzi, A.R. and H.L. Ford, *Multiple sclerosis and pregnancy*. Postgrad Med J, 2002. **78**(922): p. 460-4.
15. Mueller, B.A., J. Zhang, and C.W. Critchlow, *Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(3): p. 446-52.
16. Hebl, J.R., T.T. Horlocker, and D.R. Schroeder, *Neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting central nervous system disorders*. Anesth Analg, 2006. **103**(1): p. 223-8, table of contents.
17. Perlas, A. and V.W. Chan, *Neuraxial anesthesia and multiple sclerosis*. Can J Anaesth, 2005. **52**(5): p. 454-8.
18. Nielsen, N.M., et al., *Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study*. Am J Epidemiol, 2005. **162**(8): p. 774-8.
19. Dahl, J., et al., *Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis*. J Neurol, 2008. **255**(5): p. 623-7.