

Behandlingsrekommendationer för kvinnor med MS i barnafödande ålder

Checklista

- ✓ Fråga redan vid val av sjukdomsmodifierande behandling efter barnönskan under de närmaste åren för att välja lämpligt läkemedel
- ✓ Kvinnor med MS måste själva få vara delaktiga i eventuellt beslut om att fortsätta sjukdomsmodifierande behandling under graviditeten
- ✓ Gör en noggrann avvägning mellan risker för barnet (t.ex. fosterskada) och fördelar för den blivande mamman (kontroll av sjukdomsaktivitet)
- ✓ Vid mycket hög sjukdomsaktivitet redan före graviditeten kan det behövas en behandling fram till verifierad graviditet eller till och med under delar av graviditeten
- ✓ Diskutera med patienten redan före förlossningen hur upplägget av behandlingen efter förlossningen ska se ut
- ✓ Vid mycket hög sjukdomsaktivitet kan det vara motiverat att återgå till behandlingen direkt efter förlossningen utan att amma (för vissa läkemedel finns dock numera studier som talar för att det går att amma samtidigt som sjukdomsmodifierande behandling ges)
- ✓ Skovaktivitet under graviditetens andra eller tredje trimestern, då skovfrekvensen normalt är reducerad, tyder på risk för hög sjukdomsaktivitet även efter graviditeten varför snar och behandlingsstart efter förlossningen bör övervägas
- ✓ Information om behandling och amning kan dokumenteras i graviditetsmodulen i Svenska MS-registret under www.neuroreg.se
- ✓ Dokumentera i NeuroReg under läkemedelsmodulen att bromsmedicinen är utsatt pga graviditet med datum för sista dos
- ✓ Rituximab (RTX) och ocrelizumab, cladribin och alemtuzumab kan stå som pågående behandlingar även under graviditet men notera alltid datum för senaste dos

Introduktion:

MS står för majoriteten av icke-traumatisk relaterad neurologisk funktionsnedsättning hos unga. MS förekommer mer än dubbelt så ofta hos kvinnor som män och debuten infaller ofta i fertil och familjebildande åldern. Därför är graviditet en högst relevant fråga att ta upp med den kvinnliga MS-patienten och eventuell partner tidigt under sjukdomsförloppet. Frågor som effekt av graviditet på MS, behandling av MS under graviditet, samt påverkan av MS på fostrets utveckling blir viktiga att belysa.

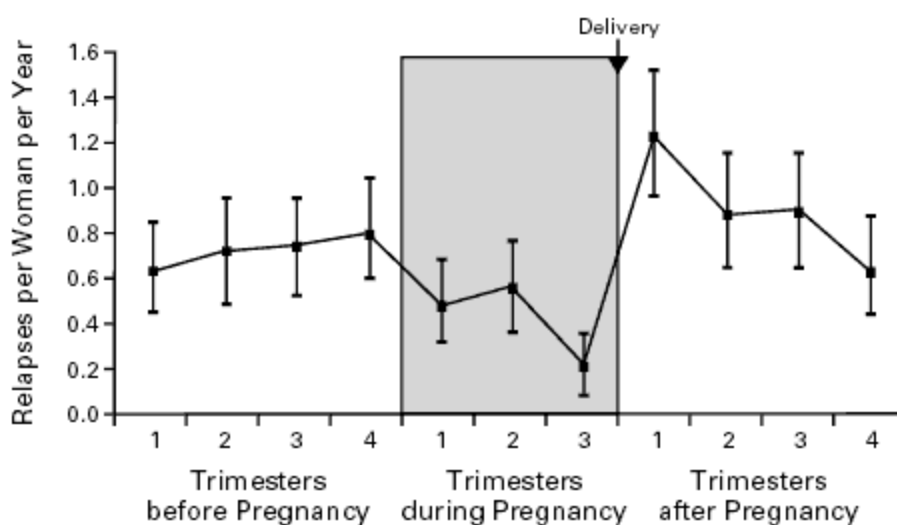
Man har diskuterat huruvida fertiliteten kan påverkas av MS, det vill säga om det är svårare att bli gravid vid MS. Sexuell dysfunktion kan förekomma i upp till 60% bland kvinnor med MS¹ vilket dels kan vara en direkt konsekvens av störd neurologisk funktion vid MS-sjukdom, dels relaterat till allmänt försämrat psykiskt mående till följd av MS-sjukdomen.

Antalet välgjorda studier kring MS och graviditet är fortfarande begränsat. De flesta bygger på retrospektivt insamlat material och oftast med för kort uppföljningstid. Några läkemedel som används för behandling av MS kan eventuellt påverka fertiliteten. För IFNB har man tidigare beskrivit en ökad frekvens av spontanaborter i tidig fas av graviditeten² men detta har senare inte kunnat bekräftas. Däremot har man för natalizumab (NTZ) sett en ökad risk för spontanaborter i en italiensk studie där man jämförde med IFNB exponerade och icke exponerade graviditeter.³ Ibland kan det vara befogad att byta till en annan immunmodulerande behandling vid infertilitet. Med tanke på sjukdomsaktivitet som kräver NTZ behandling byter man därför ofta inom klinisk rutin till rituximab (RTX). MS debuterar

sällan under graviditet.⁴ Ungefär en tredjedel av kvinnorna med MS kommer att få barn efter att de har fått diagnosen.⁴

Sjukdomsaktivitet under graviditet:

Under graviditeten anpassas immunsystemets aktivitet hos kvinnan för att ge ökad immunologisk tolerans och förhindra avstötning av fostret.⁵ Flera mekanismer för denna immunologiska omställning har föreslagits, bland annat cytokinfrisättningen från foster-placentaenheten som leder till minskad cellulär immunitet, ökat humoral immunitet och en förskjutning av T-cellsbalansen från Th1 mot ett Th2 dominerat immunsvär.⁶ Detta yttrar sig också på ett gynnsamt sätt vad gäller kvinnans MS-förlopp med ett reducerat antal skov under graviditeten. Däremot ökar antalet skov under de första tre månaderna efter förlossningen.⁷



⁷ Confavreux C et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Fig 1: 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 + postpartum inte skiljer sig nämnvärt från kvinnans skovfrekvens i andra perioder i livet.

I nyare kohorter som inkluderat kvinnor med MS och immunmodulerande behandling ser man inte längre på grupp nivå den ökade frekvensen av skov postpartum, men man ser fortfarande en reduktion av skovfrekvensen under graviditeten.^{8,9} Graviditet ter sig inte påverka MS-sjukdomsförloppet negativt.^{4,10,11}

Utredning under graviditet:

I de fall då MS-diagnostik blir aktuell under graviditeten (misstanke om MS eller skovutredning) finns inga kända hinder för utredning med vare sig LP eller MR-undersökning. Undersökningar med Gadolinium under graviditeten bör undvikas, amningen behöver dock inte pauseras ifall Gadolinium behövs vid MR-undersökningar postpartum.¹²

Allmänna behandlingsrekommendationer innan och under graviditeten:

Sjukdomsmodifierande läkemedel (DMD) rekommenderas allmänt inte under själva graviditeten eftersom informationsläget om eventuella skadliga effekter ännu inte är tillräckligt.

Generellt så ser man i Sverige, med den behandlingspraxis som baseras på de nuvarande behandlingsrekommendationerna, att det inte förekommer någon ökad risk för malformationer eller andra större graviditetskomplikationer hos kvinnor med MS.¹³ Detta skulle kunna förklaras av att behandlingen är pausad under graviditeten eftersom risken för sjukdomsaktivitet då är minskad. Risken med förnyad sjukdomsaktivitet vid avbrytande av DMD inför graviditet skall emellertid inte negligeras. Ibland tar det lång tid innan kvinnan blir gravid och hon löper då risk att få förnyade skov. Framför allt hos kvinnor med känd hög sjukdomsaktivitet innan behandlingen med DMD påbörjades, kan det vara fördelaktigt att fortsätta med behandlingen tills graviditeten etablerats och beroende på preparat även fortsätta med den under graviditeten. Risken för uppblossadsjukdomsaktivitet innan och under graviditeten skall vägas mot risker för barnet. Initiering av behandling under graviditet bör undvikas men i vissa fall kan således en behandling fram till verifierad graviditet rekommenderas. Hos patienter som uppvisar sjukdomsaktivitet innan graviditeten eller under graviditeten kan man alltså överväga att fortsätta med DMD behandling under hela eller delar av graviditeten beroende på preparatet (se särskilt preparat). Kvinnan och eventuell partner måste naturligtvis vara delaktiga i detta beslut och informeras om vilka risker som finns med fortsatt behandling respektive risker med att avsluta DMD inför graviditeten.

I korthet beskrivs de nya ändringarna kring behandlingsrekommendationerna under graviditet enligt följande:

Nu mera är det accepterat att fortsätta en behandling med IFNB och glatiramacetat in i graviditeten och även under amningen. (fass.se)

Man har börjat fortsätta med NTZ infusioner fram till början av 3:e trimestern (i utvalda fall även fram till v 30) pga risk för rebound vid tidig utsättning inför graviditet/första trimestern.^{3,14}

För patienter med en relativ hög sjukdomsaktivitet innan graviditet rekommenderas övergång från fingolimod/NTZ till RTX inför planerad graviditet för att undvika rebound fenomenet vid utsättning.

Allmänna behandlingsrekommendationer postpartum och under amningsfasen:

Även här gäller det att diskutera med patienten redan innan förlossningen hur upplägget av behandlingen efter förlossningen ska se ut.

Kvinnans ökade risk för skov i postpartum-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 stödsatser. Hos patienter med mycket aktiv sjukdom innan eller under graviditeten kan det därför finnas anledning att återinsätta DMD behandling tidigt efter partum. Baserad på flera studier kring RTX och amning från ffa Norge och USA kan behandling med anti-CD20 eller NTZ övervägas även under amning. Anti-CD20 och NTZ är IgG antikroppar som utsöndras i bröstmjölken i mycket små mängder, och dessutom kan IgG inte tas upp av tarmen från ett barn som föds efter en fullbordad graviditet.^{15,16}

Amning i sig varken påverkar skovfrekvens eller sjukdomsförlopp¹⁰ men studier från Tyskland¹⁷ och USA¹⁸ visar att exklusiv amning skulle kunna ha en moderat sjukdomsmodulerande effekt så att skovfrekvensen inte ökar som förväntat efter förlossningen.¹⁹

Skovbehandling kring graviditet:

Metylprednisolon kan användas vid MS-skov, då ofta i dosering 1 gram dagligen i tre dagar, så kallad steroidpuls. Vid långtidsbehandling med lägre steroiddoser till andra sjukdomsgrupper har man visat negativ påverkan på fostret i form av binjurebarkssuppression²⁰ och gomspalt²¹ en studier om kort steroidpulsbehandling saknas.

Under amningsperioden kan man behandla eventuella skov med i.v. metylprednisolon. Man bör då avvakta med amning 4 timmar efter avslutat infusion. För de som vill vara extra säkra kan man kassera bröstmjölken fram till 24 timmar efter sista dosen metylprednisolon.

In vitro-fertilisering (IVF) och assisterad befruktning (ART):

Precis som friska kvinnor, kan kvinnor med MS ha problem med att bli gravida och frågan om IVF/ART kan komma upp. Från tre små studier kan det anas att GnHR-antagonister ska föredras före agonister då risken för nya skov och nya

MR-lesioner antagligen är högre efter en cykel med GnHR-agonister.^{22,23} Dessutom bör patienten informeras om att risken för ett skov efter ett misslyckat befruktningförsök är lite högre.²²

Graviditetskomplikationer och behandling under förlossning:

MS medför en minimal ökad risk för graviditetskomplikationer såsom för tidig födelse samt maternella infektioner.¹³ Vid förekomst av neurogen blås- eller tarmstörning kan dock trycket från den växande livmodern medföra ökad risk för UVI och obstipation.²⁴ Graviditetsanemi förekommer av okänd orsak oftare bland kvinnor med MS.²⁵ Vad gäller val av förlossningsmetod är frekvensen av elektiva kejsarsnitt samt användning av sugklocka/tång ökad hos kvinnor med MS.¹³ Förlossningssätt bör avgöras helt utifrån obstetrisk hänsyn. Vid kejsarsnitt krävs noggrann postoperativ övervakning och aktiv behandling av eventuell temperaturstegring. Spinal- respektive epiduralbedövning till MS-sjuka har tidigare misstänkts kunna utlösa MS-skov. Senare studier har emellertid inte påvisat något sådant samband^{26,27} varför dessa anestesimetoder numera inte kan anses kontraindicerade vid MS. Ingen ökad risk för malformationer eller andra graviditetskomplikationer har kunnat ses med de nuvarande behandlingsrutinerna för kvinnor med MS och barnönskan i Sverige.¹³

Konsekvenser för barnet:

Till följd av sin hereditet för MS löper barnet till en förälder med MS en cirka 6 gånger ökad risk att insjukna i MS jämfört med normalpopulationen såsom det rapporterats i en svensk studie.²⁸ I samma studie observerades också en högre överföringsrisk? från fäder till söner jämfört med mödrar till söner vilket skulle kunna bero på den så kallade "Carter-effekten" som tyder på en högre överföring till avkomman från det mindre prevalenta könet.²⁸ Även passiv rökning och rökning under graviditeten ökar risken för att barnet ska insjukna i MS senare i livet och därför bör föräldrar med MS avrådas från att röka.²⁹⁻³¹

Barn till mödrar med MS har en något lägre födelsevikt än genomsnittet, justerat för födelseåldern.³² I övrigt finns inga rapporter om ökad sjuklighet eller funktionsnedsättning hos dessa barn, dock kan deras mentala hälsa påverkas. Barn till kvinnor med MS och depression har dock visat sig ha en högre risk att insjukna med depression och ångest i barndomen.³³

Referenser:

1. Salari, N. *et al.* The global prevalence of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* **44**, 59–66 (2023).
2. Sandberg-Wollheim, M. *et al.* Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* **65**, 802–806 (2005).
3. Portaccio, E. *et al.* Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab II: Maternal risks. *Neurology* **90**, E1–E8 (2018).
4. Runmarker, B. & Andersen, O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* **118**, 253–261 (1995).
5. Patas, K., Engler, J. B., Friese, M. A. & Gold, S. M. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol* **97**, 140–146 (2013).
6. Weetman-Immunology - of - Pregnancy | PDF | Natural Killer Cell | Immune System. <https://www.scribd.com/document/355439904/Weetman-Immunology-of-Pregnancy-Copy>.
7. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P. & Moreau, T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* **339**, 285–291 (1998).
8. Razaz, N. *et al.* Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* **7**, (2020).
9. Smith, J. B. *et al.* Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* **7**, 734 (2020).
10. Zuluaga, M. I. *et al.* Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* **92**, E1507–E1516 (2019).
11. D’Hooghe, M. B., Nagels, G. & Uitdehaag, B. M. J. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 38–41 (2010).
12. Att tänka på vid neuroradiologisk diagnostik av gravida och ammande. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2023/08/att-tank-pa-vid-neuroradiologisk-diagnostik-av-gravida-och-ammande/>.
13. Fink, K. *et al.* Multiple sclerosis, disease-modifying drugs and risk for adverse perinatal and pregnancy outcomes: Results from a population-based cohort study. *Mult Scler.* **29**, 731–740 (2023).
14. Landi, D., Alessandra Marfia, G. & Landi, D. MULTIPLE SCLEROSIS MSJ JOURNAL Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe-Yes Controversies in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* **26**, 887–889 (2020).
15. Ellen Rød, B. *et al.* Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **0**, 1–4 (2022).
16. Krysko, K. M. *et al.* Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* **7**, (2020).
17. Hellwig, K. *et al.* Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol* **72**, 1132–1138 (2015).
18. Langer-Gould, A. *et al.* Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* **94**, e1939 (2020).
19. Skuladottir, H. *et al.* Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **100**, 499–506 (2014).
20. Att tänka på vid neuroradiologisk diagnostik av gravida och ammande. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2023/08/att-tank-pa-vid-neuroradiologisk-diagnostik-av-gravida-och-ammande/>.
21. Carmichael, S. L. *et al.* Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 585.e1-585.e7 (2007).
22. Michel, L. *et al.* Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 796–802 (2012).

23. Correale, J., Farez, M. F. & Ysraelit, M. C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* **72**, 682–694 (2012).
24. Ferrero, S., Pretta, S. & Ragni, N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **115**, 3–9 (2004).
25. Mueller, B. A., Zhang, J. & Critchlow, C. W. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* **186**, 446–452 (2002).
26. Perlas, A. & Chan, V. W. S. Anesthésie neuraxiale et sclérose en plaques. *Canadian Journal of Anesthesia* **52**, 454–458 (2005).
27. Hebl, J. R., Horlocker, T. T. & Schroeder, D. R. Neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting central nervous system disorders. *Anesth Analg* **103**, 223–228 (2006).
28. Westerlind, H. *et al.* Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain* **137**, 770 (2014).
29. Nielsen, N. M. *et al.* Smoking during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring and mother: A Danish nationwide register-based cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024;30(2):200-208 **30**, 200–208 (2024).
30. Manouchehrinia, A. *et al.* Smoking Attributable Risk in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* **13**, (2022).
31. Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M. & Suissa, S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* **130**, 2589–2595 (2007).
32. Dahl, J., Myhr, K. M., Daltveit, A. K. & Gilhus, N. E. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* **255**, 623–627 (2008).
33. Razaz, N., Tremlett, H., Marrie, R. A. & Joseph, K. S. Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Multiple Sclerosis* **22**, 1830–1840 (2016).