



Ansvarig: Jan Lycke (080907) Katharina Fink (2016-05-02)

# Behandlingsrekommendationer för kvinnor med MS i barnafödande ålder

## Checklista

- ✓ Fråga redan vid val av behandling efter barnönskan under de närmaste åren för att välja ett lämpligt läkemedel
- ✓ MS-sjuka kvinnor måste själva få vara delaktiga i eventuellt beslut om att fortsätta behandlingen under graviditeten
- ✓ Noggrann avvägning mellan risker för barnet och fördelar för den blivande mamman
- ✓ 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
- ✓ Man kan välja samma läkemedel efter graviditeten som före graviditeten om det hade en bra effekt tidigare
- ✓ Skovaktivitet under andra och tredje trimestern av graviditeten, då skovfrekvensen normalt är reducerad, tyder på en hög sjukdomsaktivitet
- ✓ Information om behandling och amning kan dokumenteras i graviditetsmodulen i Svenska MS-registret under [www.neuroreg.se](http://www.neuroreg.se)

## Introduktion:

MS är den största gruppen av förvärvade neurologiska sjukdomar som ger funktionsnedsättningar hos unga vuxna. 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 såsom effekten av graviditet på MS, behandling av MS under graviditet, samt påverkan av MS på fostrets utveckling blir viktiga att belysa.

Det diskuteras kring huruvida fertiliteten kan påverkas av MS, det vill säga om det kan vara svårare att bli gravid vid MS. Sexuell dysfunktion kan förekomma i upp till 70% bland kvinnor med MS (1) vilket kan vara en direkt konsekvens av MS men också kan vara en följd av emotionala problem till följd av sjukdomen.

Antalet välgjorda studier kring MS och graviditet är fortfarande begränsat. De flesta bygger på retrospektivt insamlat material och oftast med för kort uppföljning. Några läkemedel som används för behandling av MS kan eventuellt påverka fertiliteten. För IFNB har man tidigare beskrivit en ökat frekvens av spontanaborter i tidig fas av graviditeten (2) men detta har senare inte kunnat bekräftas. MS debuterar sällan under graviditet (3). Ungefär en tredjedel av MS-patienterna kommer att få barn efter att de har fått diagnosen (3).

## Sjukdomsaktivitet under graviditet:

Tidigare fanns en uppfattning att graviditet kan försämra sjukdomsförloppet och man avrådde från graviditet. I senare studier finns tvärtom stöd för att en genomgången graviditet kan ge en skyddande effekt mot MS och påverka sjukdomsförloppet gynnsamt på lång sikt (3). Under graviditeten anpassas immunsystemets aktivitet hos kvinnan för att ge ökad immunologisk tolerans och förhindra avstötning av

MS-sällskapet rekommenderar

fostret (4). 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 samt bindningen av cytotoxiska NK-celler (5). Detta yttar sig också på ett gynnsamt sätt på kvinnans MS-förlopp med ett reducerat antal skov under graviditeten, men däremot med ett ökat antal skov under de första tre månaderna efter förlossningen (6) för att sedan sjunka tillbaka till skovfrekvensnivån från innan graviditeten som visades för första gången i PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis)-studien från 1998.



(6) 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 + post-partum inte skiljer sig nämnvärt från kvinnans skovfrekvens i andra perioder i livet.

Sjukdomsprognos: I Göteborgskohorten kunde man visa att graviditet efter MS-debut minskade risken för att sjukdomen skall övergå till progressiv fas (3). Liknande fynd hittade man i en belgisk retrospektiv studie från 1994 (7) där det kunde påvisas en hämning av handikapputveckling i kvinnor med MS som genomgått en graviditet. I en nyare studie har man dock sett en snabbare utveckling till SPMS hos RRMS som varit gravida (8).

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 i fall Gadolinium behövs för MR-undersökningar post-partum (9).

Allmänna behandlingsrekommendationer innan och under graviditeten: Sjukdomsmodifierande läkemedel (DMD) rekommenderas allmänt inte när patienten försöker bli gravid och under själva graviditeten eftersom informationsläget om eventuella skadliga effekter ännu inte är tillräckligt. Dessutom reduceras behovet av behandling då sjukdomsaktiviteten minskar under graviditeten. 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. Framförallt hos kvinnor med känd hög sjukdomsaktivitet



## MS-sällskapet rekommenderar

---

innan DMD behandlingen påbörjades, kan det vara fördelaktigt att fortsätta DMD tills graviditet etablerats. Risker för uppblående av sjukdomsaktivitet innan och under graviditeten skall vägas mot risker för barnet.

Initieringen av behandlingen 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 överväga att fortsätta DMD under hela eller delar av graviditeten beroende på preparatet (vgs särskild preparat). Kvinnan och eventuell partner måste naturligtvis vara delaktiga i beslut om vilka risker som finns med fortsatt behandling respektive risker med att avsluta DMD inför graviditeten.

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 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. Hos patienter med mycket aktiv sjukdom innan eller under graviditeten kan det finnas anledning att återinsätta DMD behandling. Patienten måste då avsluta amningen i förtid vid samtliga immunomodulerande behandlingar utom IVIG, där dock den vetenskapliga dokumentationen av effekt är bristfällig.

Allmänt påstås att amning i sig varken påverkar skovfrekvens eller sjukdomsförlopp (10) men en studie från Tyskland visar att exklusiv amning skulle kunna ha en moderat sjukdomsmodulerande effekt så att skovfrekvensen inte ökar som förväntat efter förlossningen (11).

Skovbehandling kring graviditet: Metylprednisolon kan användas vid MS-skov, då ofta i dosering 1 gram dagligen i tre dagar, så kallad 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 (12) och gomspalt (13).

Under amningsperioden kan man behandla skoven med i.v. Metylprednisolon. Man bör dock pausera amningen. Halveringstiden ligger kring 5,5 timmar och man bör kassera bröstmjölken under 24 timmar efter sista dosen.

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 MRT-lesioner antagligen är högre efter en cykel med GnHR-agonister (14, 15). Dessutom bör patienten informeras om att risken för ett skov efter en misslyckad befruktning är högre (15).

Graviditetskomplikationer och behandling under förlossning: 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 (16). Graviditetsanemi förekommer av okänd orsak oftare bland MS-sjuka (17). Vid val av förlossningsmetod är frekvensen för kejsarsnitt ökad hos kvinnor med MS, men det verkar inte finnas någon medicinsk grund för detta. Förlossningsätt bör avgöras helt utifrån obstetriska hänsyn. Vid kejsarsnitt krävs noggrann postoperativ övervakning och aktiv behandling av eventuell temperaturstegring. Spinal- respektive epiduralbedövning till MS-sjuka har tidigare mistänkts kunna utlösa MS-skov. Senare studier har emellertid inte påvisat något sådant samband (18, 19) varför dessa anestesimetoder numera inte kan anses kontraindicerade vid MS.



## MS-sällskapet rekommenderar

---

Konsekvenser för barnet: Till följd av sin hereditet för MS löper barnet till en MS-sjuk kvinna eller man en ökad risk att insjukna i MS jämfört med normalpopulationen. Relativa risken ligger kring 6 för barn till föräldrar med MS (20). En observerad högre överföring från fäder till söner jämfört med mödrar till söner tyder på en högre överföring till avkomman från mindre prevalenta kön. Därför kunde den så kallade

”Carter-effekten” inte uteslutas (20). Även passiv rökning ökar risken för MS (21) och föräldrar med MS ska avrådas från att röka för egen och för barnets skull.

Barn till mödrar med MS har en något lägre födelsevikt än genomsnittet (22). 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 en högre risk att insjukna med depression och ångest i barndomen (23).

### Referenser:

1. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple sclerosis*. 1999 Dec;5(6):418-27. PubMed PMID: 10618699.
2. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):802-6. PubMed PMID: 16093457.
3. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1995 Feb;118 ( Pt 1):253-61. PubMed PMID: 7895009.
4. Patas K, Engler JB, Friese MA, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *Journal of reproductive immunology*. 2013 Mar;97(1):140-6. PubMed PMID: 23432880.
5. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1999 Jul;9(7):643-6. PubMed PMID: 10447007.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. The New England journal of medicine*. 1998 Jul 30;339(5):285-91. PubMed PMID: 9682040.
7. Verdru P, Theys P, D'Hooghe MB, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1994 Feb;96(1):38-41. PubMed PMID: 8187380.
8. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, et al. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Annals of epidemiology*. 2014 Jul;24(7):504-8 e2. PubMed PMID: 24935463.
9. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstetrics and gynecology*. 2016 Feb;127(2):e75-80. PubMed PMID: 26942391.
10. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain : a journal of neurology*. 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60. PubMed PMID: 15130950.
11. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA neurology*. 2015 Oct;72(10):1132-8. PubMed PMID: 26322399.
12. Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and*



Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2015 May;28(8):892. PubMed PMID: 24949932.

13. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;197(6):585 e1-7; discussion 683-4, e1-7. PubMed PMID: 18060943.

14. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of neurology*. 2012 Nov;72(5):682-94. PubMed PMID: 23034952.

15. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012 Aug;83(8):796-802. PubMed PMID: 22693287.

16. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004 Jul 15;115(1):3-9. PubMed PMID: 15223156.

17. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Mar;186(3):446-52. PubMed PMID: 11904605.

18. Hebl JR, Horlocker TT, Schroeder DR. Neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting central nervous system disorders. *Anesthesia and analgesia*. 2006 Jul;103(1):223-8, table of contents. PubMed PMID: 16790657.

19. Perlas A, Chan VW. Neuraxial anesthesia and multiple sclerosis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2005 May;52(5):454-8. PubMed PMID: 15872120.

20. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain : a journal of neurology*. 2014 Mar;137(Pt 3):770-8. PubMed PMID: 24441172. Pubmed Central PMCID: 3927700.

21. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain : a journal of neurology*. 2007 Oct;130(Pt 10):2589-95. PubMed PMID: 17827175.

22. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008 May;255(5):623-7. PubMed PMID: 18283397.

23. Razaz N, Tremlett H, Boyce T, et al. Incidence of Mood or Anxiety Disorders in Children of Parents with Multiple Sclerosis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2016 Mar 24. PubMed PMID: 27009813.