

## 3.2 Forebyggende behandling ved graviditet og amming

- En veileder for helsepersonell. Se også pasientinformasjon i pkt 6.2.2.

*Trygve Holmøy og Øivind Torkildsen*

### INNHold

MS-MEDISINER UNDER GRAVIDITET OG VURDERING AV RISIKO FOR FOSTERSKADE/MISDANNELSER

TOLKNING AV RESULTATER

MS-MEDISINER OG AMMING OG VURDERING AV FARE VED BRUK

TOLKNING AV RESULTATER

FORLØP

REFERANSER



## MS-MEDISINER UNDER GRAVIDITET OG VURDERING AV RISIKO FOR FOSTERSKADE/MISDANNELSER (TERATOGENITET)

	HALVERINGSTID	FELLESKATALOGTEKST (FORKORTET)	KOMMENTARER
<b>ATTAKKBEHANDLING</b>			
KORTICOSTEROIDER	3-4 timer	Passerer, brukes med forsiktighet til gravide	Svak teratogen effekt når gitt før uke 12. Øket risiko for leppe-ganespalte (OR ~3,5)
<b>INJEKSJONSPREPARATER</b>			
GLATIRAMER ACETATE (Copaxone)	20 timer	Bruk anbefales ikke med mindre fordel for mor oppveier risiko for fosteret.	>300 graviditeter observert. Ingen øket risiko for malformasjoner, abort, tidlig fødsel eller redusert fødselsvekt.
INTERFERON-BETA (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia)	10 timer	Ved høy anfallshyppighet før oppstart av behandling, bør risiko for alvorlig anfall etter seponering, veies mot mulig økt risiko for spontanabort.	>1000 graviditeter observert. Ingen øket risiko for malformasjoner eller spontanabort. Lavere fødselsvekt og øket risiko for tidlig fødsel.
<b>SMÅMOLKEYLÆRE MEDIKAMENTER</b>			
DIMETYHYL FUMARATE (Tecfidera)	~1 time	Skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, og dersom potensiell fordel av behandlingen oppveier potensiell risiko for fosteret.	Svært lav teratotoksisitet i dyrestudier. (kun ved >5-11x terapeutisk dose). Så langt ikke sett teratogen effekt hos mennesker.
TERIFLUNOMIDE (Aubagio)	2 uker-2 år	Sikker prevensjon må brukes under og etter behandling så	Teratogent i dyrestudier, også i doser som tilsvarer

		lenge plasmakonsentrasjonen av teriflunomid er >0,02 mg/liter.	pasientbehandling. Teratogen effekt ikke sett hos mennesker, men få observasjoner. Obs lang halveringstid - aktiv utvask ved før planlagt og ved utilsiktet graviditet.
FINGOLIMOD (Gilenya)	6-9 dager	Kvinner bør ikke bli gravide, og aktiv prevensjon er anbefalt under behandlingen. Seponering er anbefalt dersom en kvinne blir gravid.	Teratogen i dyrestudier. 5 malformasjoner av 65 graviditeter-sannsynligvis mest øket risiko i første trimester.
MITOXAONTRONE (Novantrone)	23-215 dager	Bør ikke anvendes under graviditet før morens behov er nøye vurdert mot risikoen for fosteret.	Teratogen. Kontraindisert hos gravide.
MAVENCLAD (CLADRIBIN)	Ca 1 dag	Kontraindisert under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter.	Teratogen i dyrestudier. Kontraindisert hos gravide. Kan også påvirke sædceller. Kvinner og menn bør vente 6 måneder fra behandling til befruktning.

<b>MONOKLONALE ANTISTOFF</b>			
NATALIZUMAB (Tysabri)	11 +- 4 dager	Seponering bør vurderes hvis graviditet oppstår under behandling. Nytte-risikovurdering av bruk under graviditet bør ta hensyn til pasientens kliniske tilstand og mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet ved seponering.	Ikke øket teratogen effekt i dyrestudier. Ikke observert øket risiko for malformasjoner eller spontanabort. NB: Hematologisk screening av nyfødt hvis gitt i siste ¼ av svangerskapet.
ALEMTUZUMAB (Lemtrada)	4-5 dager	Ukjent om alemtuzumab kan gi fosterskade. Sikker prevensjon bør brukes under	Teratogen effekt ikke kjent. Graviditet OK 4 måneder etter siste behandlingssyklus. Obs:

		og i 4 måneder etter behandling	Sekundær thyreoideasykdom medfører spesiell risiko for gravide. Ubehandlet hypotyreoidisme eller thyreotoksisk krise under svangerskapet gir øket risiko for spontanabort og fosterpåvirkning.
RITUXIMAB	22 dager (variasjon 6,1–52 dager)	Skal kun brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet. Pga. den lange retensjonstiden til rituximab hos pasienter med B-celle-uttømming, skal fertile kvinner bruke sikkert prevensjonsmiddel under og i opptil 12 måneder etter avsluttet behandling.	Transporteres aktivt over placentabarrieren i 2. og 3. trimester og påvirker B-celler hos fosteret. Teratogen effekt ikke sett i dyrestudier eller hos menneske. Graviditet er sannsynligvis trygt etter tre til fire måneder etter behandling, avhengig av dose.

[Til oversikt](#) 



## TOLKNING AV RESULTATER

Generelt regnes injeksjonspreparatene Glatirameracetat og interferoner å utgjøre liten fare i svangerskapet. For dimetylfumarat og natalizumab foreligger få data, men ingen sikker teratogen effekt er sett. Effekten av alenmtuzumab, cladribin og rituximab vedvarer etter at preparatet er eliminert fra kroppen, og graviditet er sannsynligvis trygt etter eliminasjon. Obs utvikling av sekundær immunitet (hypothyreose) ved alemtuzumab. Fingolimod har teratogen effekt i dyrestudier og bør sannsynligvis ikke brukes i svangerskapet. Teriflunomid er kontraindisert i svangerskap, og må vaskes ut med questran eller aktivt kull pga svært lang halveringstid. Mitoxantron er absolutt kontraindisert i svangerskapet, og bør ikke brukes hos fertile kvinner.





## MS-MEDISINER OG AMMING OG VURDERING AV FARE VED BRUK

	HALVERINGSTID	FELLESKATALOGTEKST	KOMMENTARER
<b>ATTAKKBEHANDLING</b>			
CORTICOSTEROIDER	3-4 timer	Amming frarådes ved særlig høye doser.	Liten overgang til morsmelk, særlig etter 4-8 timer. Attakkbehandling forenlig med amming. Vurder redusert dose.
<b>INJEKSJONSPREPRATATER</b>			
GLATIRAMERACETAT (Copemy/Copaxone)	20 timer	Fordel for mor skal veies opp mot risiko for barnet.	Kan ikke påvises i morsmelk. Overføres sannsynligvis ikke til barnet. Forenlig med amming.
INTERFERON-BETA (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia)	10 timer	Overgang i morsmelk ukjent. Amming bør unngås eller behandlingen avbrytes.	Finnes i konsentrasjon på 0.006% av maternell dose. Forenlig med amming.
<b>SMÅMOLEKYLÆRE MEDIKAMENTER</b>			
DIMETYHYL FUMARATE (Tecfidera)	~1 time	Fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren bør tas i betraktning.	Overgang til morsmelk, men i lavere konsentrasjon enn serum.
TERIFLUNOMIDE (Aubagio)	2 uker-2 år	Kontraindisert pga. utskillelse i morsmelk.	Utskilles i morsmelk. Mulig skadelig hvis gitt under ammeperioden.
FINGOLIMOD (Gilenya)	6-9 dager	Amming bør unngås pga. muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes.	Overgang til morsmelk. Mulig skadelig hvis gitt under ammeperioden.
MAVENCLAD (CLADRIBIN)	Ca 1 dag	Utskillelse i morsmelk er ukjent. Amming er kontraindisert under behandling og i 1 uke etter siste dose.	Mulig skadelig hvis gitt i ammeperioden. Vurder utsatt rebehandling
MITOXAONTRONE	23-215 dager	Pga. risiko for alvorlige bivirkninger	Skilles ut i morsmelk minst 28 dager etter

(Novantrone)		for spedbarnet, skal amming avsluttes før behandling påbegynnes.	siste administrasjon. Skadelig hvis gitt under ammeperioden.
--------------	--	--	--

<b>MONOKLONALE ANTISTOFF</b>			
NATALIZUMAB (Tysabri)	11 +/- 4 dager	Effekten på nyfødte/spedbarn er ukjent. Amming skal opphøre ved behandling.	Passerer til morsmelk, men i lavere konsentrasjoner enn i serum. Degraderes sannsynligvis i tarmen.
ALEMTUZUMAB (Lemtrada)	4-5 dager	Amming bør opphøre under og i 4 måneder etter behandling.	Ukjent overgang til morsmelk. Degraderes sannsynligvis i tarmen. Mulig skadelig hvis gitt under ammeperioden, vurder ammepause/utsatt re-behandling.
RITUXIMAB	22 dager (variasjon 6,1-52 dager)	Kvinner bør ikke amme under rituximabbehandling og i 12 måneder etter at behandlingen er avsluttet.	Lav overgang til melk påvist i dyrestudier og i enkeltrapport fra menneske (mindre enn 0,2% av morens serumnivå). Degraderes sannsynligvis i tarm.

[Til oversikt](#) 



## TOLKNING AV RESULTATER

Det er sannsynligvis trygt å amme under bruk av både interferoner, glatirameracetat, natalizumab og andre monoklonale antistoff. Vurder å utsette rebehandling hos kvinner som behandles med cladribin, alemtuzumab eller rituximab, eventuelt kortvarig ammepause ved alemtuzumab. Dersom planlagt rebehandling utsettes på grunn av amming bør kvinnen tilbys MR-undersøkelse 2-3 måneder post partum for å avdekke subklinisk sykdomsaktivitet. Forekomst av CD19+ B-celler i blod være nyttig ved vurdering om rebehandling med rituximab kan utsettes (suppresjon av B-celler tilsier fortsatt behandlingseffekt). Amming bør unngås ved bruk av småmolekylære medikamenter (dimetylfumarat og fingolimod). Teriflunomid, cladribin og mitoxantrone er kontraindisert ved amming.





ALLE KVINNER I FERTIL ALDER	ØNSKE OM BARN	VED GRAVIDITET	AMMING	POST-PARTUM
<p>Diskuter genetisk risiko, prevensjon og barneønske.</p> <p>Vurder sykdomsaktivitet og behov for medikamentell behandling (vurder fremtidig potensiell teratogen effekt).</p> <p>Kvinner med sannsynlig fremtidig barneønske bør fortrinnsvis behandles med medikamenter som gir langvarig effekt etter at preparatet er eliminert fra kroppen, eller som kan benyttes gjennom svangerskapet, eller</p>	<p>Diskuter avslutning av medikamentell behandling før forsøk på konsepsjon (1 uke -6 måneder avhengig av T ½ til medisinen). Aktiv utvask av teriflunomid</p> <p>Glatirameracetat, interferoner, natalizumab og dimetyl fumarat har ikke kjent teratogen effekt, og kan vurderes kontinuert inntil graviditet hos pasienter med betydelig sykdomsaktivitet før oppstart av behandlingen.</p>	<p>De fleste har redusert sykdomsaktivitet under graviditet.</p> <p>Fingolimod/teriflunomid seponeres, aktiv utvask av teriflunomid.</p> <p>Vurder å fortsette med glatirameracetat/interferoner/natalizumab ved svært aktiv MS-sykdom før oppstart av behandlingen.</p> <p>Ved særlige tilfeller kan Infusjon med immunoglobuliner brukes som sykdomsmodulerende behandling.</p>	<p>For ikke-ammende kvinner bør tidligere brukt MS-medisin startes opp etter 1 uke.</p> <p>Vurder fordeler ved amming mot behov for medikamentell behandling, særlig hos kvinner som har seponert natalizuamb eller fingolimod i forbindelse med graviditeten.</p> <p>Interferoner, glatirameracetat, natalizumab, rituximab er sannsynligvis trygt under ammeperioden.</p> <p>Ved særlige tilfeller kan infusjon med immunoglobuliner brukes som sykdomsmodulerende behandling.</p>	<p>MR-kontroll bør gjennomføres innen 6 måneder etter fødselen, eventuelt tidligere dersom pasienten ikke har gjenopptatt immunmodulerende behandling.</p> <p>Vær oppmerksom på post-partum depresjon.</p>

## REFERANSER

Legemiddelverket: <https://legemiddelverket.no/>

Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose. Oppdatert 2017.  
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>

Achiron A, Kishner I, Dolev M et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-7.

Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact*. 2015 May;31(2):233-6. doi: 10.1177/0890334414566237. Epub 2015 Jan 13

Bragenes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg Å, Østensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology*, Volume 56, Issue 6, 1 June 2017, Pages 1047–1048,

Boskovic R, Wide R, Wolpin J et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005;6:807-11.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.

Cristiano L, Bozic C, Kooijmans-Coutinho M. Preliminary Evaluation of Pregnancy Outcomes from the TYSABRI® (Natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. Annual Meeting of the American Academy of Neurology; Toronto, Canada, April 2010, P01.185.

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-3.

De Santis M, Straface G, Cavaliere AF et al. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007;28:696-7  
Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:900-8.

Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2014 Aug 26. pii: 1352458514546790.

Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009;15:555-62.

Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbstritt S, Marziniak M, Kümpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):891-5.

Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Motherhood and Natalizumab – Effects of Natalizumab Therapy on Pregnancy Outcome and Disease Activity

during Pregnancy. Annual Meeting of the American Academy of Neurology; Toronto, Canada, April 2010, P06.168, 2010

Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, Kappos L, Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):674-80

Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1130-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64

Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; Epub ahead of print. doi: 10.1177/1352458517728813

Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-6.

Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, May K, Button T, Azzopardi L, Kousin-Ezewu O, Fahey MT, Jones J, Compston DA, Coles A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May 21. pii: jnnp-2014-307721.

Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.

Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Oct 10. pii: 1352458514554056

Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009;15:1037-42.

[Til oversikt](#) 