

Graviditet og amming

Trygve Holmøy og Øivind Torkildsen

MS-medisiner under graviditet og vurdering av risiko for fosterskade/misdannelser (teratogenitet)

| Medikament | Halveringstid | FDA-kategori | Felleskatalogtekst (forkortet) | Kommentarer |
|---|---------------|--------------|--|---|
| Attakkbehandling | | | | |
| Kortikosteroider | 3-4 timer | C | Passerer, brukes med forsiktighet til gravide | Svak teratogen effekt når gitt før uke 12. Øket risiko for leppe-ganespalte (OR ~3,5) |
| 1. linjebehandling | | | | |
| Glatiramer acetate (Copaxone) | 20 timer | B | Data om bruk hos gravide er utilstrekkelig. Skal ikke brukes av gravide. | >300 graviditeter observert. Ingen øket risiko for malformasjoner, abort, tidlig fødsel eller redusert fødselsvekt. |
| Interferon-beta (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia) | 10 timer | C | 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. |
| Dimetyhyl fumarate (Tecfidera) | ~1 time | C | 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). 38 fødsler i kliniske MS-studier (22 friske barn født, 3 spontanaborter) |
| Teriflunomide (Aubagio) | 2 uker-2 år | X | Sikker prevensjon må brukes under og etter behandling så lenge plasmakonsentrasjonen av teriflunomid er >0,02 mg/liter. | Teratogent i dyrestudier. 70 graviditeter så langt (29 induert abort, 8 spontanabort, 26 friske barn født, 7 pågående graviditeter) |
| 2. linjebehandling | | | | |
| Natalizumab (Tysabri) | 11 +- 4 dager | C | Skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand tilsier | Ikke øket teratogen effekt i dyrestudier. Ikke observert øket risiko for malformasjoner eller |

| | | | | |
|---------------------------|--------------|---|--|---|
| | | | at det er nødvendig. | spontanabort. NB: Hematologisk screening av nyfødt hvis gitt i siste ¼ av svangerskapet. |
| Fingolimod (Gilenya) | 6-9 dager | C | 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. |
| Alemtuzumab (Lemtrada) | 4-5 dager | C | Ukjent om alemtuzumab kan gi fosterskade. Sikker prevensjon bør brukes under og i 4 måneder etter behandling | Teratogen effekt ikke kjent. Graviditet OK 4 måneder etter siste behandlingssyklus. Obs: Sekundær thyreoideasykdom medfører spesiell risiko for gravide. Ubehandlet hypotyreoidisme eller thyreotoksisk krise under svangerskapet gir øket risiko for spontanabort og fosterpåvirkning. |
| Mitoxantrone (Novantrone) | 23-215 dager | D | Bør ikke anvendes under graviditet før morens behov er nøye vurdert mot risikoen for fosteret. | Teratogen. Kontraindisert hos gravide. |

Tolkning av resultater

Glatirameracetat og interferoner utgjør sannsynligvis liten fare i svangerskapet. For dimethylfumarat og natalizumab foreligger få data, men ingen sikker teratogen effekt er sett. Effekten av alemtuzumab vedvarer etter at preparatet er eliminert fra kroppen, og graviditet er sannsynligvis trygt etter fire uker. Obs utvikling av sekundær immunitet (hypothyreose). Fingolimod har teratogen effekt i dyrestudier og bør sannsynligvis ikke brukes i svangerskapet. Teriflunomid og mitoxantron er absolutt kontraindisert i svangerskapet, og bør brukes med varsomhet hos fertile kvinner.

FDA-kategorier*

| CATEGORY | INTERPRETATION |
|----------|--|
| A | Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown an increased risk of fetal abnormalities to the fetus in any trimester of pregnancy. |
| B | Animal studies have revealed no evidence of harm to the fetus, however, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester. |
| C | Animal studies have shown an adverse effect and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. OR No animal studies have been conducted and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. |
| D | Adequate well-controlled or observational studies in pregnant women have demonstrated a risk to the fetus. However, the benefits of therapy may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective. |
| X | Adequate well-controlled or observational studies in animals or pregnant women have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks. The use of the product is contraindicated in women who are or may become pregnant. |

*FDA: U.S. Food and drug Administration

MS-medisiner og amming og vurdering av fare ved bruk

| Medikament | Halveringstid | FDA-kategori | Felleskatalogtekst | Kommentarer |
|---|---------------|--------------|---|---|
| Attakkbehandling | | | | |
| Corticosteroider | 3-4 timer | L3 | Amming frarådes ved særlig høye doser. | Overgang til morsmelk. |
| 1. linjebehandling | | | | |
| Glatiramer acetate (Copaxone) | 20 timer | L3 | Fordel for mor skal veies opp mot risiko for barnet. | Kan ikke påvises i morsmelk. Overføres sannsynligvis ikke til barnet. |
| Interferon-beta (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia) | 10 timer | L3 | Overgang i morsmelk ukjent. Amming bør unngås eller behandlingen avbrytes. | Finnes i konsentrasjon på 0.006% av maternell dose. |
| 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. |
| 2. linjebehandling | | | | |
| Natalizumab (Tysabri) | 11 +- 4 dager | L3 | Effekten på nyfødte/spedbarn er ukjent. Amming skal opphøre ved behandling. | Passerer til morsmelk, men i mye lavere konsentrasjoner enn i serum. Degraderes i tarmen. |
| Alemtuzumab (Lemtrada) | 4-5 dager | ? | Amming bør opphøre under og i 4 måneder etter behandling. | Ukjent. Mulig skadelig hvis gitt under ammeperioden. |
| Fingolimod (Gilenya) | 6-9 dager | L4 | Amming bør unngås pga. muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes. | Overgang til morsmelk. Mulig skadelig hvis gitt under ammeperioden. |
| Mitoxaontrone (Novantrone) | 23-215 dager | L5 | Pga. risiko for alvorlige bivirkninger for spedbarnet, skal amming avsluttes før behandling påbegynnes. | Skilles ut i morsmelk minst 28 dager etter siste administrasjon. Skadelig hvis gitt under ammeperioden. |

Tolkning av resultater

Det er sannsynligvis trygt å amme under bruk av både interferoner, glatirameracetat, natalizumab og andre monoklonale antistoff, men ikke ved bruk av småmolkeylære medikamenter (dimetylfumarat og fingolimod). Teriflunomid og mitoxantrone er kontraindisert ved amming.

FDA-kategorier*

| CATEGORY | INTERPRETATION |
|-------------------------------|---|
| L1 Compatible | Drug which has been taken by a large number of breastfeeding mothers without any observed increase in adverse effects in the infant. Controlled studies in breastfeeding women fail to demonstrate a risk to the infant and the possibility of harm to the breastfeeding infant is remote; or the product is not orally bioavailable in an infant. |
| L2 Probably compatible | Drug which has been studied in a limited number of breastfeeding women without an increase in adverse effects in the infant; And/or, the evidence of a demonstrated risk which is likely to follow use of this medication in a breastfeeding woman is remote. |
| L3 Probably compatible | There are no controlled studies in breastfeeding women, however the risk of untoward effects to a breastfed infant is possible, or controlled studies show only minimal non-threatening adverse effects. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the infant. (New medications that have absolutely no published data are automatically categorized in this category, regardless of how safe they may be.) |
| L4 Possibly hazardous | There is positive evidence of risk to a breastfed infant or to breast milk production, but the benefits of use in breastfeeding mothers may be acceptable despite the risk to the infant (e.g. if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective). |
| L5 Hazardous | Studies in breastfeeding mothers have demonstrated that there is significant and documented risk to the infant based on human experience, or it is a medication that has a high risk of causing significant damage to an infant. The risk of using the drug in breastfeeding women clearly outweighs any possible benefit from breastfeeding. The drug is contraindicated in women who are breastfeeding an infant. |

*FDA: U.S. Food and drug Administration

Forløp

| Alle kvinner i fertil alder | Ønske om barn | Ved graviditet | Amming | Post-partum |
|---|---|--|---|---|
| <p>Diskuter prevensjon og barneønske.</p> <p>Vurder sykdomsaktivitet og behov for medikamentell behandling (vurder fremtidig potensiell teratogen effekt).</p> <p>Diskuter genetisk risiko.</p> | <p>Diskuter avslutning av medikamentell behandling før forsøk på konsepsjon (1-4 uker før avhengig av T ½ til medisinen).</p> <p>Immunmodulerende medikasjon bør som hovedregel tilrådes seponert.</p> <p>Glatiramer acetate, interferoner, natalizumab og dimetyl fumarate 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. Vurder behov for fortsatt medikamentell behandling under graviditet.</p> <p>Vurder å fortsette med medikamentell behandling ved svært aktiv MS-sykdom (velg medikament med minst mulig potensiell teratogen effekt).</p> <p>Ved særlige tilfeller kan Infusjon med immunoglobuliner brukes sykdomsmodifiserende behandling.</p> | <p>For ikke-ammende kvinner bør tidligere brukt MS-medisin startes opp etter 1 uke.</p> <p>Vurder behov for amming mot behov for medikamentell behandling.</p> <p>Interferoner, glatiramer acetate og natalizumab er sannsynligvis trygt under ammeperioden. Individuell vurdering.</p> <p>Ved særlige tilfeller, kan infusjon med immunoglobuliner brukes som sykdomsmodifiserende behandling.</p> | <p>MR-kontroll bør gjennomføres innen 6 måneder etter fødselen.</p> <p>Vær oppmerksom på post-partum depresjon.</p> |

Referanser

Legemiddelverket. <http://www.legemiddelverket.no/>

Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multippel sklerose. Helsedirektoratet 2011. <http://resource.nhi.no/resource/10146-27-nasjonale-faglige-r-ms-pdf.pdf>

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.

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

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 PRIMS 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.