

**METODEBOK
I
REVMATISKE SYKDOMMER
OG
SVANGERSKAP**

Senter for mødre med revmatisk sykdom
Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital

Forord

Senter for mødre med revmatisk sykdom, Revmatologisk avdeling, St. Olavs Hospital har utviklet en metodebok innen fagfeltet revmatisk sykdom og svangerskap.

Målgruppen for metodeboken er medisinsk faglig personell.

Enkelte av retningslinjene kan ha tidsbegrenset varighet og vil bli oppdatert i takt med ny medisinsk viten og den til en hver tid gjeldende medisinske dokumentasjon.

I spørsmål om medikamentell behandling under svangerskap er det alltid den behandlingsansvarlige lege som må foreta en individuell risiko/nytte vurdering for den enkelte pasient.

Det er bidrag fra overlege dr. med. Knut Aasarød (nefrolog), seksjonsoverlege/ professor dr. med Kjell Salvesen (obstetriker), seksjonsoverlege Stein Dragsund (anestesiolog) og overlege Ole Jacob Johansen (pediater), professor dr.med Lars Slørdal (farmakolog) ved RELIS Midt-Norge.

Metodeboken er skrevet av førsteamanuensis dr. med Johan Fredrik Skomsvoll og forskningssykepleier Hege Svean Koksvik. Metodeboken bygger også på forskningsarbeidet og publikasjoner fra professor dr. med. Monika Østensen som tok initiativet til opprettelsen av senteret.

Innholdsfortegnelse

1. Revmatisk sykdom og svangerskap	4	
1.1 Revmatoid artritt	4	
1.2 Juvenil idiopatisk artritt	6	
1.3 Morbus Bekhterev	8	
1.4 Psoriasisartritt	10	
1.5 SLE	11	
1.6 Systemisk sklerose	21	
1.7 Sjøgrens Syndrom		23
1.8 Andre kollagenoser og vaskulitter	24	
2. Medikamentell behandling under svangerskap og amming	27	
2.1 FDA Use in Pregnancy Rating	27	
2.2 NSAID og selektive cox-2 hemmere	27	
2.3 Kortikosteroider	28	
2.4 DMARD og biologiske midler	29	
2.5 Regional legemiddel informasjonssentral (RELIS)	36	
3. Svangerskap, fødsel og postpartal periode	38	
3.1 Kontroll av svangerskap, perinatal overvåkning og fødested	38	
3.2 Anestesi til gravide med revmatisk sykdom	41	
3.3 Pediatrisk service	42	
3.4 Fertilitet	43	
3.5 Prevensjon		46

1. Revmatisk sykdom og svangerskap

1.1 Revmatoid Artritt (RA)

Planlegging av svangerskap

Kvinner med revmatisk sykdom bør i størst mulig grad planlegge sine svangerskap i forhold til sykdomsaktivitet og medisinsk behandling. Ca 75 % av kvinner med RA vil få en reduksjon av sykdomsaktiviteten under svangerskapet. Bedringen kommer vanligvis i løpet av det første trimesteret og vedvarer svangerskapet ut. Smerter og hevelser i ledd kan gå tilbake eller forsvinne helt. Pasientens funksjonsnivå og livskvalitet øker, og mange kvinner har ikke behov for medikamentell behandling lenger. Hos de resterende 25 % vil sykdommen forverre seg noe eller forbli uforandret (1-6, 14,15). Er det kjent hoftелеdd- eller nakke affeksjon bør det taes nye røntgenbilder før et nytt svangerskap med tanke på en forhåndsvurdering av mulige problemer ved forløsningen (10,13).

Under svangerskapet

Gravide kvinner med **aktiv** sykdom har behov for oppfølging og kontroll hos revmatolog under svangerskapet. Noen pasienter krever medikamentell behandling.

Det er ingen vesentlig økt risiko for preeklampsi hos kvinner med RA (11). Nyere undersøkelser viser i noen grad at flere kvinner med RA føder prematurt. (11)

Sykdommen i seg selv er ikke til hinder for vanlig vaginal fødsel, med mindre det foreligger andre indikasjoner i tillegg. Det er ingen økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner med RA (9-12). Ved betydelig hofteleddsaffeksjon vurderer gynekolog nærmere forløsningsmåten. Enkelte med RA kan få atlantoaxial instabilitet, men dette er som regel etter mange års sykdom. Det kan også forekomme hos kvinner i fertil alder og anestesilege må konsulteres i forkant hvis kvinnen må intuberes (se kap 4.2).

Etter svangerskapet

De aller fleste, ca 90 %, av kvinnene med RA vil få økt sykdomsaktivitet post partum. Forverrelsen kommer oftest 2-6 måneder etter fødselen, og pasienten vil da ha behov for konsultasjon av revmatolog og oppstart av medikamentell behandling (9,12). RA kvinner skal ikke frarådes å amme dersom medikamentell behandling er forenlig med dette. Det tyder ikke på at amming verken minsker eller øker risikoen for forverring av leddsymptomene (5,8).

Hvilke medikamenter som er forenelig med amming, samt aktiviteten av sykdommen vil være avgjørende for hvilken behandling som startes, se for øvrig tabell 10, kap 3.

Sykdommen roer seg vanligvis ned i løpet av det første året etter fødselen til det aktivitetsnivået den var på før graviditeten inntraff. Reaktiveringen av sykdommen etter svangerskapet er tidsmessig ikke relatert til tidspunktet for først menstruasjon etter fødselen. De første symptomer på RA kan begynne under et svangerskap eller post partum. Debut av RA hos kvinner i fertil periode skjer oftest første året etter svangerskap (5 ganger økt risiko) og spesielt etter første svangerskap (10 ganger økt risiko) (7). Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å si at multipara har betydning for langtidsprognose av RA (7, 12,13).

Referanser:

1. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis, and intermittent hydraarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1938; 13:161-7.
2. Cecere FA, Perselin RH. The interaction of pregnancy and rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis* 1981; 7:747-68.
3. Perselin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1977; 27:922-7.
4. Østensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1155-9.
5. Østensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:69-72.
6. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum* 1999; 42:1219-27.
7. Silman AJ. Contraceptives, pregnancy and RA. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:405-8.
8. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1010-5.
9. Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:195-212.
10. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79: 490-5.
11. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999; 28 :1-5.
12. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? *Athritis and Rheumatism* 2003; 50 (11): 3458-67.
13. Skomsvoll JF et al. What should rheumatologists know about pregnancies in their patients? *Rheumatology* 2005. review series November: 1-5.
14. Østensen M, Villiger P. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2007; 29:185-91.
15. Förger et al. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct .

1.2 Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Planlegging av svangerskap

JIA opptrer i ulike former; polyarticular, pauciarticular eller systemisk form. De med uttalt organaffeksjon og nyresvikt må vurderes av ulike spesialister før man trekker en endelig konklusjon om svangerskap kan anbefales eller ikke. Det kan være behov for røntgenbilder av hofteledd og nakke før et svangerskap med tanke på problemer ved forløsningen.

Omlag halvparten av pasienter med aktiv sykdom i voksen alder vil vanligvis oppleve bedring av sykdommen under svangerskapet, spesielt pasienter med polyarticular JIA. Hos pasienter hvor sykdommen er gått i remisjon i tidlig voksenalder, vil de vanligvis ikke oppleve en reaktivering av sykdommen under svangerskapet (1, 2).

Under svangerskapet

Gravide kvinner med aktiv JIA har behov for oppfølging under svangerskapet. Hos denne pasientgruppen er det ingen vesentlig økt risiko for preeklampsi eller prematur fødsel. Det er heller ingen økt risiko for misdannelser hos barn født av mødre med JIA (3-5).

Komplikasjoner til JIA som aktiv fremre uveitt, omfattende systemisk sykdom, og amyloidose med nyreaffeksjon vil kreve medikamentell behandling.

Kvinner med polyarticular JIA og sykdomsdebut i tidlig barndom, kan være preget av vekstforstyrrelser/veksthemming grunnet sykdommen. Dette kan føre til unormal utvikling av bekkenet som igjen skaper vanskeligheter med normal vaginal forløsning. Hos pasienter hvor veksten er hemmet grunnet sykdommen må pasienten undersøkes på forhånd om vekstforstyrrelsene/veksthemmingen er indikasjon for keisersnitt. Man bør inngå et samarbeid med gynekolog/fødeavdeling.

Hvis pasienten har hofteproteser er bevegeligheten i hoftene avgjørende hvorvidt pasienten kan føde vaginalt eller om hun bør forløses ved keisersnitt. Dette vurderes nærmere av gynekolog/obstetiker. En affeksjon av cervical columna kan medføre problemer relatert til narkose eller spinal/epidural anestesi ved keisersnitt.

Etter svangerskapet

Kvinner med aktiv JIA i voksenalder kan forvente en økning av sykdomsaktiviteten fra 3-6 måneder post partum. Den økende sykdomsaktiviteten vil vanligvis roe seg ned til det nivået sykdommen var på før svangerskapet ble inntrådt (1). Reaktiveringen av sykdommen etter svangerskapet er tidsmessig ikke relatert til tidspunktet for først menstruasjon etter fødselen. Det tyder ikke på at amming verken minsker eller øker risikoen for forverring av leddsymptomene.

Referanser:

1. Østensen M. Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:881-7.
2. Musiej-Nowakowska E, Ploski R. Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:475-80.
3. Østensen M, Almberg K, Koksvik H. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:1783-7.
4. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79 : 490-5.

5. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28:1-5.

1.3 Morbus Bekhterev

Planlegging av svangerskap

De fleste kvinner med Bekhterevs sykdom vil ha uforandret sykdomsaktivitet under svangerskapet. Ca 30 % av kvinnene føler at sykdommen blir verre med hensyn til rygg og leddsymptomer under graviditeten. Forverrelsen opptrer oftest midtveis i svangerskapet. Noen opplever også bedring i sykdommen. Det gjelder oftest de med perifere artritt i tillegg til Bekhterevssykdommen (1-4, 7).

For denne pasientgruppen er det viktig å være i fysisk aktivitet. Pasientene kan dra nytte av fysioterapi og/eller et treningsprogram tilpasset sykdommen og graviditeten.

Under svangerskap

Ved en forverrelse av sykdommen eller behov for oppstart av medikamenter bør denne pasientgruppen følges opp med kontroll hos revmatolog. Informasjon om bruk av medikamenter under svangerskapet er viktig.

Mange kvinner med Bekhterev er opptatt av på hvilken måte de kan føde, vaginalt eller keisersnitt. Keisersnitt er en noe hyppigere forløsningsmåte hos denne pasientgruppen i motsetning til friske kvinner. Så lenge sykdommen ikke har ført til innskrenket bevegelse i rygg, hofter og bekkenregion bør kvinnen fortrinnsvis forløses vaginalt. Hvilken forløsningsmåte som velges hos den enkelte pasient, må avgjøres av fødselslege i samarbeid med pasienten (5).

Det er ingen vesentlig økt risiko for komplikasjoner under svangerskapet som preeklampsi eller andre svangerskapskomplikasjoner (5, 6).

Etter svangerskapet

50-60 % av pasienter med aktiv sykdom før svangerskapet vil oppleve økning i sykdomsaktiviteten post partum. Forverrelsen kommer oftest 2-6 måneder etter fødselen. Pasienter med perifere artritt før svangerskapet vil oftere oppleve perifere artritt etter fødselen. Økningen i sykdomsaktiviteten er som regel forbigående. Vanligvis roer sykdommen seg ned i løpet av det første året etter fødselen til det nivået den var på før graviditeten (1-4,7).

Referanser:

1. Østensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum* 1982; 25:140-3.
2. Østensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1155-9.
3. Østensen M, Husby G. Pregnancy and rheumatic disease. A review of recent studies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Klin Wochenschr* 1984; 62:891-5.
4. Østensen M, Østensen H. Ankylosing spondylitis - the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25:120-4.
5. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:490-5.
6. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens L, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28:1-5.

7. Østensen M , Fuhrer L, Mathieu R , Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:1212-1217.

1.4 Psoriasis Artritt (PsA)

Planlegging av svangerskap

Sykdomsbildet til pasienter med PsA under svangerskapet er ganske likt sykdomsbildet til pasienter med RA. Ca 80 % vil oppleve reduksjon av sykdomsaktiviteten under svangerskapet. Bedringen kommer vanligvis i løpet av første trimester og vedvarer svangerskapet ut. Smerter og hevelser i ledd kan gå tilbake og noen opplever fullstendig remisjon av sykdommen. Hudpsoriasisen (hudmanifestasjonene) er relativt uendret under svangerskapet (1-3).

Under svangerskapet

Gravide kvinner med **aktiv** sykdom har behov for oppfølging og kontroll hos revmatolog under svangerskapet. Hos noen pasienter er det nødvendig med medikamentell behandling. Det er ingen økt risiko for preeklampsi hos disse kvinnene og ingen økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner med PsA.

Etter svangerskapet

Ca 70 % av pasientene med PsA vil få økt sykdomsaktivitet post partum. Forverrelsen kommer oftest 2-6 måneder etter fødselen. Pasienten vil da ha behov for konsultasjon av revmatolog og oppstart av medikamentell behandling. Sykdommen roer seg vanligvis ned i løpet av det første året post partum til aktivitetsnivået før svangerskapet ble inntrådt (1-3).

Referanser:

1. Østensen M, Husby G. Seronegative spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: Biological effects and management. In: Scott JS, Bird HA, eds Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders. Oxford: Oxford University Press 1990;p164-84.
2. Østensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. Am J Reprod Immunol 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7.
3. Østensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol 1988;17(1):67-70.

1.5 Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

Tidligere så man svært negativt på SLE og svangerskap. Nå foreligger det mange prospektive studier på SLE og svangerskap og dette har gitt et mer nyansert bilde. Det anslås at ca 60% av pasientene får en forverrelse av sykdommen under svangerskapet. Denne frekvensen er større enn hos ikke-gravide SLE pasienter observert over et år (1-5). Svangerskap hos SLE pasienter må betraktes som risikofylte, også når sykdommen er inaktiv ved konsepsjon (31).

Planlegging av svangerskap

Svangerskap hos SLE pasienter må planlegges og kontrolleres nøye. Dette gjelder spesielt pasienter med fosfolipid antistoffer, positiv anti SSA/SSB, nyreaffeksjon, hypertensjon vaskulitt eller trombocytopeni. Risikoen for et nytt negativt svangerskapsutfall er også større hos de med et tidligere negativt svangerskapsutfall. Det er viktig med et tverrfaglig samarbeid mellom revmatolog, obstetriker, nefrolog, hematolog og pediater avhengig av aktuelle problemstillinger (31).

Før konsepsjon må pasienten få informasjon om relativ risiko for mor og foster. Det medikamentelle behandlingsopplegget må avklares mest mulig. Det anbefales at sykdommen har vært inaktiv i minst 6 måneder før konsepsjon, spesielt ved nefritt (31).

Under svangerskap

Kvinner med SLE som planlegger svangerskap må utredes i forhold til organmanifestasjon (hematologisk status, nyrefunksjon, urinsediment, antinucleære antistoffer og komplementfaktorer) og generell vurdering av sykdomsaktivitet. Det er ikke nødvendig med seponering av medikamenter som kan benyttes under svangerskapet da dette ofte kan medføre en lupusflare med negative effekter for mor og foster. Kortikosteroider doseres i henhold til sykdomsaktiviteten. Hydroxyklorokin og azatioprin kan benyttes dersom indikasjonen er tilstede. Seponering av antimalariamidler hos SLE-kvinner under svangerskapet dobler risikoen for oppbluss av sykdommen (6-9). Vanligste maternelle komplikasjoner ved SLE og svangerskap er trombocytopeni (tidlig svangerskap) og proteinuri, hypertensjon og preeklampsi (sensvangerskap) (3, 9,11).

Det er viktig med regelmessig oppfølging av spesialist under svangerskapet. Kontrollopplegg må individualiseres etter sykdommens alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Anbefalt kontrollhyppighet hos spesialist ved SLE:

UKE 0-26	1 gang pr. måned
UKE 27-31	Hver 14. Dag
UKE 32- FORLØSNING	1 gang pr. uke (ved høy aktivitet)

NB. Ved aktiv SLE er det i tillegg viktig med kontroller i henhold til sykdomsaktiviteten. Kontrollopplegget må individualiseres etter det kliniske bildet.

Tabell 2. Bloprøvekontroller ved SLE og svangerskap*

I STARTEN	VED HVER KONTROLL	HVERT TRIMESTER
Hb, leucocytter, trombocytter	Hb, leucocytter, trombocytter	Komplement
Kreatinin	Kreatinin	Kreatinin clearance
Komplement	Urinstix	Anti-DNA
Antifosfolipid antistoffer (LAC + aCL+ antiβ2GPI) ANA m/ undergrupper (anti SSA og SSB) Eventuelt andre trombofilprøver	BT	
Generell klinisk vurdering	Generell klinisk vurdering	

LAC= lupusanticoagulans, aCL=anticardiolipin antistoff, ANA=antinukleært antistoff, SSA=Sjøgren's syndrom A, SSB=Sjøgren's syndrom B

*NB. Prøvetaking individualiseres etter det kliniske bildet.

Det er i tillegg nødvendig med kontroll hos obstetrikere med oppfølging av fosteret (se eget avsnitt).

Autoantistoffer og klinisk relevans

Antifosfolipid antistoffer (aPL)

- aPL hos 30-40 % av SLE pasienter
 - Spontanaborter hos 55% av APS kvinnene (3 residiverende spontanaborter hos inntil 40%, Spontanabort i 2. trimester hos 30-45 %)
 - Gir risiko for trombose/emboli
- Høyest risiko ved:
- Tidligere gjentatte aborter
 - Tidligere trombose /emboli
 - LAC-lupus antikoagulant
 - aCL - Antistoff av IgG klasse
 - Vedvarende høyt titer av antistoffer (>50-60)
 - Kombinasjonen av pos LAC og aCL IgG
- Preeklampsi hos 30%
 - Vekstretardasjon hos 40%

(10-15, 26-29)

Trombocytopeni ved SLE og svangerskap

5 mønstre av trombocytopeni:

- Tidlig trombocytopeni, før 15 ukers gestasjon, når sjelden lavere verdier enn $50 \times 10^9/L$ i assosiasjon med aPL. Forsvinner etter svangerskap, men gjentar seg ved nye svangerskap. ASA reverserer trombocytopenien.
- Etter 25 ukers gestasjon kan det opptre trombocytopeni i assosiasjon med preeklampsi. Den forverres ved økende svangerskapslengde og er assosiert med forverring i føtal tilstand. Forsvinner etter fødsel. Hemolyse, forhøyete leverenzzymer og lave plate tall (HELLP syndrom) kan være tilstede.
- En akutt og alvorlig ITP kan debutere uten tegn på annen aktivitet i SLE ($Trc < 10 \times 10^9/L$). Medikamentindusert trombocytopeni og hematologisk malignitet må utelukkes. Responderer på høydose steroider innen 2-3 uker. Intravenøs gammaglobulin har vist seg å ha god effekt. En sjelden gang kan det være nødvendig med splenectomi. ASA må ikke foreskrives til disse pasienter pga. blødningsfaren.
- En moderat trombocytopeni ($50-120 \times 10^9/L$) kan persistere for lange perioder og responderer på prednisolon. Denne typen er ledsaget av tegn på aktivitet i SLE. Tegn på vaskulær sykdom kan være tilstede. Forhøyet LD (erytrocyttfragmentering-hemolyse). Reflekterer klinisk aktivitet i SLE sykdommen.
- Vanlig benign trombocytopeni i sen svangerskap som ikke er relatert til SLE.
- En rekke andre årsaker enn SLE kan forårsake trombocytopeni. Andre immunopatier, infeksjoner (virale), folatmangel, leukemi, medikamenter (ikke lavmolekylært heparin) og pseudotrombocytopeni (EDTA indusert blodplateaggregasjon i en blodprøve).

Anemi ved SLE og svangerskap

En ekte autoimmun hemolytisk anemi er sjelden og en jernmangelanemi må ekskluderes først. En anemi som skyldes en aktiv SLE (hemolytisk eller annen type) kan forsterke den svangerskapsrelaterte "fortynnings"-anemi og indikerer et behov for høyere steroiddoser. Transfusjon er kun midlertidig og bærer en høyere risiko. Behandling bør settes inn ved $Hb < 8 \text{ g/L}$ og individuell klinisk vurdering.

Forslag til antikoagulasjon for gravide med antifosfolipid antistoffer (aPL*) med eller uten en sykehistorie på trombose/APS**.

Det må i hvert enkelt tilfelle alltid foretaes en individuell klinisk vurdering av sykehistorie, klinikk, type aPL og titernivå. Ved tvil konferer med hematolog.

Tabell 3. behandling av pasienter med antifosfolipidantistoffer

Klinisk problemstilling	Behandling
<i>APL positive pasienter uten historie på trombose</i>	
< = 2 (pre) – embryonisk*** aborter	Albyl E 75 mg/dag 2 uker før planlagt konsepsjon og gjennom hele svangerskapet.
= 3 (pre) – embryonisk abort eller en intrauterin fosterdød (m/ normal morfologi)	<ul style="list-style-type: none"> • Albyl E 75 mg/dag 2 uker før planlagt konsepsjon og gjennom hele svangerskapet. • Lavmolekylært heparin (profylakse i hht vekt). Dobling av dose etter uke 20. • Oral calcium 1000 mg/dag (mot osteoporose). • Ikke lavmolekylært heparin før- og 4 t etter spinal/ epidural analgesi. • Lavmolekylært heparin i 6 uker post partum. • Hvis nødvendig (residiverende og manglende respons på behandling): IVIg (0.3-0.5 g/kg).
<i>APL positive pasienter med historie på trombose:</i>	
Tidligere venøs tromboembolisk hendelse	<ul style="list-style-type: none"> • Lavmolekylært heparin (profylakse i hht vekt). Dobling av dose etter uke 20. • Oral calcium 1000 mg/dag. • Albyl E 75 mg 2 uker før konsepsjon og under hele svangerskapet (hvis den obstetriske historie tilsier dette). • Lavmolekylært heparin 6 uker post partum. eller Marevan (PT-INR 2.0-3.0). • Dersom langtids Marevan behandling, kontinuer dette etter svangerskapet.
Tidligere arteriell trombose	<ul style="list-style-type: none"> • Avhenger av tidligere sykehistorie inkludert obstetrisk historie. • I utgangspunktet behandling som ved tidligere venøs tromboembolisk hendelse.
APS og samtidig trombocytopeni: trc < 50	<ul style="list-style-type: none"> • Høydose Prednisolon 20-60 mg/døgn. • Unngå Albyl E ved lave trombocyt-tall • Seponer lavmolekylært heparin når trombocytter < 50. • Behandlingsresistent trombocytopeni før fødsel: IVIg (0.5 g/kg).
Før konsepsjon eller ved erkjent ikke planlagt svangerskap og samtidig APS og pågående marevanbehandling	<ul style="list-style-type: none"> • Skift fra Marevan til lavmolekylært heparin

*aPL: antifosfolipid antistoffer. Test alltid både på anticardiolipin antistoff IgG og IgM (aCL) og lupus antikoagulant (LAC). (Dersom negativ og testmulighet for aCL IgA og anti-beta 2 glycoprotein I, kan dette utføres). Medium til høye titernivå vektlegges spesielt.

APS: antifosfolipid antistoff syndrom: aPL, trombocytopeni, residiverende spontanaborter og /eller tromboemboli.*(Pre)-embryonisk abort: Abort før 10 ukers gestasjon.

I hht til ulike prospektive studier er effekten av høydose intravenøs immunglobulin (IVIG) behandling av APS enda ikke avklart, men det er benyttet med en viss effekt ved manglende behandlingsrespons ved residiverende spontan aborter og intrauterin fosterdød. For å heve platetallet ved ITP hos mor like før fødsel for å forhindre blødning, kan høydosert IVIG (0.5 g/kg), eventuelt gjentatt etter 4-6 dager ved manglende respons, være god behandling. Det skal i utgangspunktet ikke være nødvendig rutinemessig å monitorere med anti- Xa ved Fragmin eller Klexane behandling. Hos kvinner med tidligere trombose anbefales slik monitorering. Antifaktor-Xa bør ha et nivå på 0.5-1.0. IU/mL (se veileder under legeföreningen).

Marevan skal **ikke** brukes i svangerskapet p.g.a. teratogen effekt. I noen få tilfeller av alvorlig antifosfolipid antistoffsyndrom med gjentatte cerebrale trombotiske episoder på høydose behandling med subkutan Heparin, ble Warfarin benyttet i 2. trimester med godt resultat.

Pulmonal hypertensjon ved SLE

Omkring 10% av pasienter med SLE utvikler pulmonal hypertensjon. Det er funnet en maternell mortalitet ved sekundær pulmonal hypertensjon på 56% under svangerskap. Risikoen er høyest 48- 72 timer etter fødsel pga. økt cardiac output og konstant vaskulær motstand. Det er funnet en vekstretardasjon inntil 33% hos de med pulmonal hypertensjon. Det er funnet en assosiasjon mellom forekomst av Raynaud fenomen, lupusnefritt og forekomst av pulmonal hypertensjon. Der det foreligger klinisk mistanke om pulmonal hypertensjon bør det foretaes ekko-doppler cor. Ved påvisning av etablert og sikker pulmonal hypertensjon skal svangerskap frarådes. Utredning og behandling skjer i samråd med kardiolog og ved tvil konferer alltid med kardiolog (24).

Autoantistoffer som markører :

Anti-nativ DNA

- SLE-aktivitet, nyreaffeksjon
- Hvis positiv: test hvert trimester

Lupus antikoagulant/anticardiolipin

- Spontan abort/trombose
- Intrauterin fosterdød

Anti-SSA/Ro og Anti-SSB/La

Transplacental passasje av antistoffer mot SSA og SSB ribonukleoprotein øker risikoen for:

- Neonatal lupus syndrom*
- Kongenital hjerteblokk

Begge tilstander er meget sjeldne. Påvirker ikke selve svangerskapet.

Neonatalt lupus syndrom

Utvikling av neonatalt lupussyndrom hos fosteret er avhengig av anti SSA og SSB hos mor og er uavhengig av mors sykdomsaktivitet. Tilstedeværelse av anti SSA antistoffer finnes hos ca 30% av SLE pasienter (30).

Symptomer hos det nyfødte barnet:

- Anemi/cytopeni.
- Kutan lupus i 25% hos barn av SSA/B positive mødre. Debuterer innen 2 mnd etter fødselen og forsvinner oftest innen 6 måneder.
- Hepatosplenomegali.
- Kongenital hjerteblokk (CHB) forekommer hos færre enn 3-5% av fostrene. CHB utvikles under 2. trimester og er en permanent tilstand.

Tabell 4. Oppfølging av pasienter med anti- SSA/Ro og SSB/La

Årsak	Tiltak	Svangerskapsuke
Økt risiko for hjerteblokk (2-5%)	Føtalt ekkokardiografi	16, 18, 20, 22, 24, (26, 28 og 30)
Bradycardi eller partielt hjerteblokk	Medikamentell behandling kan forsøkes (betamethason*)	Når det gjøres funn ved ekko cor
Permanent blokk	Pacemaker	Etter fødsel

*Behandling med betamethason samt oppfølging av svangerskap og foster med hjerteblokk bør skje ved sentra med kunnskap og erfaring om dette f. eks Nasjonal senter for fostermedisin. Det kreves også et nært samarbeid med pediatrik senter med erfaring på dette.

Ved hjerteblokk hos fosteret i tidligere svangerskap er risikoen 15-20% for hjerteblokk i senere svangerskap. Risikoen øker ytterligere ved 2 gjentatte svangerskap med hjerteblokk hos foster og den nyfødte. Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å innføre profylaktisk behandling med betamethason eller plasmaferese i svangerskapet. Men det foreligger enkelte positive kasuistiske meddelelser som ikke gir grunnlag for noen rutinemessig profylakse.

Alle kvinner med kollagenoser (SLE, Sjögren og uspesifiserte) bør screenes for anti-SSA og SSB ved inntruffet svangerskap. Det er også mulig å type på anti-52 kD SSA/Ro samt bestemte aminosyresekvenser i dette proteinet (p200) som er knyttet til høyrisiko for utvikling av hjerteblokk. Over halvparten av kvinnene kan være asymptomatiske ved fødselstidspunktet. Ca 20% av disse kvinnene vil innen en 10-20 år utvikle en kollagenose.

Immunosuppressiv behandling av gravide SLE pasienter

Pasienter som står på stabil medikasjon og under forutsetning av at indikasjonen er tilstede skal helst ikke seponere medikamenter når de har blitt gravide. Dette gjelder behandling med kortikosteroider, azatioprin og antimalariamidler. Det er dokumentert en klart økt risiko for sykdoms oppbluss hos pasienter hvor antimalariamidler seponeres (7,8).

Svangerskap hos SLE pasienter med nyreaffeksjon

Det er viktig å være klar over at maternelle komplikasjoner er hyppige hos SLE pasienter med nyre affeksjon. Det er viktig å differensiere mellom preeklampsi og nefritt da det er ulik behandling. Graden av nyresvikt, kreatininnivået samt BT er avgjørende for hvor stor risikoen er for komplikasjoner. Obstetriske komplikasjoner sees hos > 50% av kvinnene med aktiv nyreaffeksjon. Det er en tydelig økt risiko for komplikasjoner hos mor og foster allerede ved en kreatinin > 140 og svangerskap frarådes ved kreatinin > 180. BT bør være godt kontrollert. Graden av proteinuri har ikke større effekt på prognosen. Derimot bør tidligere histologi fra nyrebiopsi vurderes og den dårligste prognosen er assosiert med diffus proliferativ glomerulonefritt (11).

Det bør alltid konfereres med nefrolog i forbindelse med planlegging av svangerskap. Det må også avklares et kontrollopplegg hos nefrolog dersom svangerskap blir aktuelt. Det anbefales en samtale før konsepsjon hvor parene, obstetriker, nefrolog og revmatolog er tilstede, og hvor nødvendig informasjon med tanke på risiko for mor og foster samt monitorerings- og behandlingsbehov avklares mest mulig. Slike fellesvurderinger kan være aktuelt også på et senere stadium.

Nefrologiske problemstillinger ved Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Overlege dr. med Knut Aasarød, nefrologisk seksjon, medisinsk avd., St. Olavs Hospital

- Blodtrykk er en selvstendig risikofaktor både for utvikling av preeklampsi, og forverring av eksisterende nyresvikt.
- Ved hypertensjon og kreatinin <120 (140) trenger ikke proteinuri å forverre prognosen for mor og barn.
- Medikamentell behandling: Trandate.
- Forverring av SLE versus preeklampsi. Generelt sett er sykdomsutviklingen mer dramatisk ved preeklampsi enn ved forverring av SLE-nejfritt.
- Ved forhøyet kreatinin og forhøyet blodtrykk bør nefrolog være en aktiv medspiller i kontrollene.

Tabell 5. Anbefalinger ved lupus nefritt (LN)

Funn	Tiltak
Initial kreatinin > 180 µmol/l (GFR < 30 ml/min)	Bør helst unngå svangerskap
Kreatinin > 125 µmol/l (GFR < 50 ml/min).	Økt maternell og føtal risiko ved stigende kreatinin Nefrologisk vurdering
Økende proteinuri Høyt eller stigende anti-DNA titer, lav komplementverdi, patologisk urinsediment med sylindre, hematuri	Ved sikker forverring av LN eller debut av LN ; Prednisolon og azathioprin
Hypertensjon	<u>Antihypertensiv behandling</u> : Labetolol, eventuelt nifedipin Ved nedsatt GFR bør behandlingsmålet under svangerskapet være <140/90

Tabell 6. Differensiering av lupusnefritt fra preeklampsi

Tilstand/parameter	Aktiv lupusnefritt	Preeklampsi
Hypertensjon	+ / -	Diastolisk ≥ 90 mmHg på ≥ 2 målinger
Proteinuri	+	+
Ødem	+ / -	+ / -
Patologisk urin sediment	+ / -	-
Trombocytopeni	+/-	+/-
Anti-DNA	+	-
Urinsyre	Normal/forhøyet	Forhøyet
C3, C4, CH50	Nedsatt	Normal (lav C4)
Økende SLE symptomer/funn	+	-

+ (tilstede), - (ikke tilstede)

Tabell 7. Vanlig brukt klassifikasjon av hypertensjon og preeklampsi

Hypertensjon	≥ 140 mmHg og /eller diastolisk trykk ≥ 90 mmHg
Preeklampsi	Hypertensjon, signifikant proteinuri, eventuelt ødem
Signifikant proteinuri	Proteintap over 300 mg/døgn (tilsvarer for eks. Albustix 1+), eller en prøve med mer enn 1 g protein/l (tilsvarer 2+ albustix)
Lett preeklampsi	≥ 140 mmHg og/eller diastolisk BT ≥ 90 mmHg og proteinuri
Alvorlig preeklampsi	≥ 160 mmHg og/eller diastolisk BT ≥ 110 mmHg, og/eller proteintap over 3 g pr/døgn

(32)

Referanser:

1. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35:133-8.
2. Petri M. Hopkin Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 1-13.
3. Petri M. Prospective study of systemic lupus erythematosus pregnancies. *Lupus* 2004 (13), 688-689.
4. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:15-30.
5. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35:133-8.
6. Borden MB, Parke AL. Antimalaria drugs in systemic lupus erythematosus. Use in pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24: 1055-1063.
7. Costedoat N, Amoura Z, Duhaut P et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3707-3711.
8. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324: 150-154.
9. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002; 41: 643-650.
10. Meroni PL, di Simone N, Testoni C, D'Asta M, Caruso A. Antiphospholipid antibodies as a cause of pregnancy loss. *Lupus* 2004; 13: 649-652.
11. Julkunen H, Kaaja R, Palusuo T, Grönhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:258-63.
12. Derksen, RHW, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Christaens GCML. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 2001;60:1-3
13. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:151-77.
14. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria of definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42: 1309-11.
15. Cowshock S, Reece A. Do low risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1099-10.
16. Nelson-Piercy C, Letsky E, de Swiet M. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty- nine pregnancies in sixty- one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-8.
17. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low- molecular- weight heparin in pregnancy, a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
18. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-7.
19. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000; 13, 683-687.

20. Julkunen H, Kaaja R, Siren MK, Mack C, McCready S, Holthofer H et al. Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counselling patients at risk for having children with CHB. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:97-106.
21. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1832-5.
22. Buyon JP. Neonatal lupus syndrome. In Lahita RG ed. *Systemic lupus erythematosus*, fourth ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press 2004: 448-449.
23. Boffa MC, Aourousseau MH, Lachassinne E et al. European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; 13: 713-7.
24. McMillan E, Martin WL, Waugh J, Lewis M, Clutton-Brock T, Townend JN. Management of pregnancy in women with pulmonary hypertension secondary to SLE and anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 2002;11:392-8.
25. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99:135-44.
26. Doruk E. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Reports* 2002;4:379-86.
27. Shoenfield Y. Etiology and pathogenetic mechanism of the antiphospholipid syndrome unraveled. *Trends Immunol* 2003; 24:2-4.
28. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
29. Tincani A, Balestrieri G, Danieli E et al. Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 2003; 36: 27-32.
30. Buyon JP, Clarcy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 200-313.
31. Skomsvoll JF, Aasarød K, Salvesen KA, Hoff M, Wallenius M, Rødevand E, Koksvik HS, Gilboe IM, Nossent HC. [Systemic lupus erythematosus and pregnancy] *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2007;127(6):725-9.
32. Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi- en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;12(120):1437-42

1.6 Systemisk sklerose (SSc)

Planlegging av svangerskapet (SSc)

Hos kvinner med sklerodermi bør svangerskap planlegges. Oppfølging hos spesialist under svangerskapet er nødvendig. Stadium av sykdommen, omfang og type av organmanifestasjoner er av betydning når det gjelder risiko for mor og foster.

Kvinner som har hatt symptomer på sklerodermi i mindre enn fire år, med diffus kutan sklerodermi, har større risiko for å få en aktiv, aggressiv sykdom og er derfor i større fare for økt aktivitet under svangerskapet med sekundære komplikasjoner. Det foreligger en økt risiko for svangerskapsrelaterte komplikasjoner hos kvinner med systemisk sklerose (1-10). Disse er relatert til:

- Preeklampsi
- Premature fødsler (< 37 uker)
- Small for gestational age (SGA) barn (vekt < 10 percentilen for aktuelle gestasjonsalder)
- Tidligere studier har vist økt spontan abortfrekvens, men dette er ikke påvist i nyere studier (6,11)

Pasienter med sikker pulmonal hypertensjon og fibrose løper en stor risiko under et svangerskap og frarådes som regel å bli gravid (8, 9). Svangerskap bør også unngås ved rask progredierende diffus systemisk sklerose og alvorlig organaffeksjon av hjerte, lunge, nyre og GI tractus (4). Kvinner med diffus sklerodermi har økt risiko for å utvikle alvorlige cardiopulmonale og renale problemer tidlig i sykdomsutviklingen. De bør derfor utsette et svangerskapet til sykdommen stabiliserer seg. Denne vurderingen gjøres i samråd med kardiolog, lungelege og event nefrolog.

Kutane forandringer blir som regel ikke forverret under et svangerskap. Hudforandringer kan av og til debutere under svangerskap og progrediere post partum. Mellom 20 og 30% av kvinnene føler en bedring av sine symptomer under svangerskapet og da oftest en bedring av Raynaud fenomen (5, 7).

Oppfølging under svangerskapet (SSc)

- Tidlig evaluering av sykdommens omfang inkludert organ affeksjon og autoantistoff analyse: ANA m/undergrupper, anti scl-70, anticentromer antistoff, antifosfolipid antistoff
- Oppfølging av gynekolog som ved risikosvangerskap.
- Jevnlig monitorering av foster.
- Jevnlig BT-kontroll samt generell klinisk vurdering.
- Jevnlig kontroll av hematologisk status, nyrefunksjon og urinprøve.
- Behandling av hypertensjon (preeklampsi eller annen, obs renal krise !). Oppfølging av nefrolog.
- Forløsningsform og anestesibehov vurderes av gynekolog/anestesilege.
- Kontinuerlig monitorering postpartum og oppstart av medikamentell behandling. (hvis påkrevet antihypertensiv behandling)

Renal krise ved SSc

Den mest fryktet komplikasjonen under svangerskapet er renal krise som er mest vanlig hos pasienter med den diffuse formen for sklerodermi. Renal krise opptrer ikke oftere

under svangerskap enn ellers. Selv om ACE- hemmer behandling ikke er anbefalt under svangerskap, må det iverksettes for å bevare nyrefunksjonen best mulig ved en renal krise. I en slik situasjon kan det ellers raskt utvikles dialysetrengende nyresvikt.

Mors sykdom må følges med jevnlig monitorering og adekvat behandling post partum. Dette gjelder kvinner både med diffus og begrenset form. Komplikasjoner kan tilkomme også post partum (11)

Referanser:

1. Black CM, Stevens WM. Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:193-212.
2. Englert H, Brennan P, McNeil D, Black C, Silman AJ. Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *J Rheumatol* 1992; 19:1575-9.
3. Silman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:441-4.
4. Scarpinato L, Mackenzie AH. Pregnancy and progressive systemic sclerosis. Case report and review of the literature. *Cleve Clin Q* 1985; 52:207-11.
5. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger TA Jr. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:151-7.
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:763-8.
7. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999; 94:15-20.
8. Karlen JR, Cook WA. Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44:349-54.
9. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH Jr, Steen VD et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:335-52.
10. Chung L et al. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15:595-9.
11. Steen V. Pregnancy in Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:345-358.

1.7 Sjögren`s syndrom (SS)

Hos pasienter med primært Sjögrens syndrom (SS) ser man vanligvis ikke problemer under svangerskap (1-5).

Hos SS kvinner med overgang til SLE, indre organ affeksjon og sekundære vaskulitter er det viktig med et nøye planlagt svangerskap. Det bør ikke ha vært aktivitet i sykdommen de siste seks måneder før et svangerskap planlegges. Ved renal affeksjon og distal tubulær acidose må pasienten vurderes av nefrolog.

Det forekommer hyppigere spontanaborter hos kvinner som også har Antifosfolipid syndrom (APS).

Hos kvinner med positiv anti- SSA/SSB er det økt risiko for å få barn med medfødt hjerteblokk (se avsnittet under SLE), og det er også en økt risiko for fosterdød.

Preeklampsirisiko er ikke økt. Kvinnene føder vanligvis til termin og det er ingen økt risiko for vekstretarderte barn.

Følgende punkter taes i betraktning før, under og etter svangerskapet:

- Svangerskapet bør være nøye planlagt og medikamentene justert i forhold til sykdomsaktivitet og planlagt svangerskap.
- Kontroller gjennom svangerskapet hos revmatolog og gynekolog. Se eget kontrollopplegg hos de som er anti SSA/SSB pos med tanke på overvåkning av hjerteblokkrisiko.
- Seponere NSAIDs ved uke 32.
- Hvis påkrevet, bør det tilstrebes Prednison i doser mindre enn 20mg/dag ved svangerskap og amming.
- De med etablert sekundært APS skal ha profylaktisk behandling med ASA og lavmolekylært heparin.
- Det kan tilkomme post partal forverring av sykdommen, monitorering kan være nødvendig hos de med aktiv sykdom.

Referanser:

1. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:982-7.
2. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:65-71.
3. Asherson RA, Fei HM, Staub HL, Khamashta MA, Hughes GR, Fox RI. Antiphospholipid antibodies and HLA associations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:495-8.
4. Julkunen H, Eronen M. The rate of recurrence of isolated congenital heart block: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:487-8.
5. Haga H-J, Gjesdal CG, Irgens LM, Østensen M: Reproduction and gynecological manifestations in women with primary Sjögren`s syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 1-4.
6. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS; Skomsvoll JF; Irgens L, Østensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren`s syndrome. A case-control study. *Journal of Rheumatology* 2005; 32 (9) :1734-1736

1.8 Andre kollagenoser og vaskulitter

Wegners Granulomatose (WG)

Planlegging av svangerskapet

WG kvinner kan ha redusert fertilitet grunnet cyclofosfamidbehandling og ovarialsvikt (se avsnitt under fertilitet). WG affiserer luftveier og nyrer. Aktiv WG ved start av svangerskap fører ofte til negative svangerskapsutfall som økt risiko for fosterdød, vekstretarderte barn og premature fødsler. Det foreligger 15 rapporter om kvinner med WG som ble gravide under remisjon. 25% av WG kvinnene fikk residiv under svangerskap, men på den annen side har 50% av ikke gravide kvinner med WG residiv. Det er ingen bestemt klinisk prediktor for dette (1-10). Det medikamentelle behandlingsopplegget og risiko for mor og foster må vurderes nøye i forkant av svangerskapet. Man må ha et individualisert forsvarlig kontrollopplegg alt etter det kliniske bildet. Det er behov for en tverrfaglig spesialistvurdering både i forkant, underveis og etter svangerskapet.

Under svangerskapet

Nyreaffeksjon kan forekomme under svangerskap og må differensieres fra preeklampsi. Proteinuri, kreatininstigning, erytrocyttsylindre og hypertensjon kan forekomme, men hypertensjon er mer hyppig ved preeklampsi. Extrarenale manifestasjoner av sykdom, patologisk urinsediment samt stigning av C-ANCA titer taler for renal affeksjon. Preeklampsi og prematuritet er de viktigste komplikasjoner til WG under svangerskap hos de som tidligere har hatt nyreaffeksjon og som er på steroidbehandling. Det er viktig å konsultere nefrolog med spesialkompetanse og som må ha et sentralt oppfølgingsansvar for pasienten.

Subglottis stenose hos WG pasienter kan nødvendiggjøre temporær trachestomi under svangerskap og fødsel. Konsultere ØNH-lege, lungelege.

Affeksjon av øvre luftveier kan behandles med lokale nasale steroider, evt. antibiotika og lavdose steroider. Mer uttalt sykdom kan kreve steroiddoser på 1 mg/kg/d. Ved livstruende sykdom bør cytostatika anvendes og det sikreste er azathioprin. Det foreligger rapporter om bruk av cyclofosfamid i andre og siste trimester uten uønskete hendelser.

Etter svangerskapet

Muligheten for komplikasjoner etter fødsel er tilstede og det kreves derfor nøye oppfølging også i denne fasen.

Dermatopolymyositt

Polymyositt (PM) og dermatomyositt (DM) har sine to debut-topper i barndommen og etter fylte 45 år, og opptrer derfor sjelden hos kvinner i fertil alder. Rapportene som foreligger er stort sett fra kasustikker (8, 12) og en retrospektiv serie (11).

Forverring av sykdommen er funnet hos 17% under svangerskap hos pasienter med adult onset PM-DM og 40% hos pasienter med childhood onset PM-DM. Muskelsvakhet og respirasjonsproblemer er de største farene. Lungefibrose kan utvikle seg i sen fase av svangerskapet og redusere lungefunksjonen. Uterine kontraksjoner under fødselen går som regel normalt, men press/trykk i 3 trimester kan bli en begrensende faktor. Fosterdød er rapportert hos 18% ved inaktiv sykdom og 36% ved aktiv sykdom. Et føtalt tap på 50% er registrert når sykdommen debuterer under svangerskap. En høy incidens av prematur fødsel forekommer også, inntil 37% (8, 11).

Kvinner bør bli gravide under en rolig fase av sykdommen. Muskel, lungefunksjon samt andre organkomplikasjoner bør være avklart og behandlet på forhånd. En betydelig pulmonal hypertensjon kontraindiserer svangerskap. Noen har sekundært APS og de må ha adekvat antikoagulasjonsbehandling. Stabiliserende behandling med steroider må ikke fjernes før svangerskapet. Prednisolondosen må justeres i forhold til sykdomsaktiviteten under svangerskapet. Det er viktig med en god perinatal overvåkning og jevnlig kontroller hos revmatolog evt. lungelege. Det kan komme exacerbasjon post partum og under amming som nødvendiggjør intensivering av behandling og igangsetting av Metotrexat. Amming må da avsluttes.

Takayasu`s arteritt (TA)

TA debuterer ofte hos kvinner i fertil alder, og man ser oftere svangerskap hos kvinner med TA enn andre former for vaskulitter. Renovaskulær sykdom, pulmonal hypertensjon og hjertesvikt er potensielle problemer. Kronisk hypertensjon kan lede til økt frekvens av preeklampsi. Samtidig hypertensjon og hypotensjon (som følge av variasjon i regional blodflow) i ulike områder bør unngås hvis mulig. I enkelte studier er den føtale overlevelse god, selv om 60% av barna har vekstretardasjon. Dette kan skyldes graden av karaffeksjon i aorta og nyrearterien, graden av hypertensjon, timing av antihypertensiv behandling og tidspunkt for debut av preeklampsi (13-16).

En kardiovaskulær og renovaskulær vurdering av mor før svangerskapet samt en jevnlig klinisk monitorering under svangerskapet er påkrevet.

Mixed connective tissue disease (MCTD)

MCTD debuterer oftest hos kvinner i fertile alder.

Det er få studier på MCTD og svangerskap. Studier viser at fertiliteten ikke er nedsatt hos disse kvinner og det forekommer heller ikke hyppigere spontanaborter.

Prematur fødsel og SGA forekommer i ca 40-60% av svangerskapene. Størst risiko for prematurfødsel og SGA er hos kvinner med antifosfolipid antistoffer. Bortsett fra den økte forekomsten av prematur fødsel og SGA, er det ikke økt forekomst av andre føtal og maternell komplikasjoner sammenlignet med friske kontroller (17,18).

Udifferensiert bindevevssykdom (UCTD)

UCTD deuterer ofte før 40-års alderen, og det er derfor ikke uvanlig med svangerskap hos disse pasientene. Hos kvinner med UCTD er det viktig å vurdere risikoen for føtal og maternal komplikasjoner samt muligheten for at UCTD kan gå over i en definit bindevevssykdom (SLE, Sjøgren, Sklerodermi, dermatopolymyositt) på grunn av svangerskapet (8).

Studier har rapportert om økt sykdomsaktivitet under svangerskapet hos ca 25% av pasientene. Det er naturlig å følge behandlingsprinsipper som for SLE (lavdose prednisolon og event hydroxychloroquine) under svangerskap hos pasienter med UCTD (8).

Referanser:

1. Azuray C, Huong DT, Wechsler B et al. Pregnancy in patients with Wegener`s granulomatosis: report of five cases in three women. Ann Rheum Dis 2000;59:800-4.
2. Luisiri P, Lance NJ, Curran JJ. Wegener`s granulomatosis in pregnancy. Arthritis Rheum 1997;40:1354-60.
3. Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful treatment of Wegener`s granulomatosis during pregnancy: a case report and review of the medical literature. Chest 1998;113:836-8.

4. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM et al. Wegener's granulomatosis complicated by pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1991;36:463-6.
5. Puzner R, Mayan H, Hershko E et al. Exacerbation of Wegener's granulomatosis during pregnancy: report of a case with tracheal stenosis and literature review. *J Rheumatol* 1994;21:1153-6.
6. Harber MA, Tso A, Taheri S et al. Wegener's granulomatosis in pregnancy: the therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1789-91.
7. Parnham AP, Thatcher GN: Pregnancy and active Wegener's granulomatosis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1996;36:1-3.
8. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic disease: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Behcet disease. *Lupus* 2004; 13: 690-5.
9. Lima F, Buchanan N, Froes L et al. Pregnancy in granulomatous vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:604-6.
10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-94.
11. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/Dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 291.
12. Pinheiro GD, Goldenberg J, Atra E, Pereira RB, Camano L, Schmidt B. Juvenile dermatomyositis and pregnancy: report and literature review. *J Rheumatol* 1992; 19:1798-801.
13. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 200; 75 (suppl.1) S159-S162.
14. Ishikawa K, Matsuura S. Occlusive thromboaropathy (takayasu's disease) and pregnancy. Clinical course and management of 33 pregnancies and deliveries. *Am J Cardiol* 1982; 50; 1293-1300.
15. Matsumura A, Moriwaki R, Numano F. Pregnancy in Takayasu arteritis from the view of internal medicine. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7:120-124.
16. Wong VCW, Yang RYC, Tse TF. Pregnancy and Takayasu arteritis. *Am J Med* 1983; 75: 597-601.
17. Chung et al. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15; 595-9.
18. Lundberg I, Hedfors E. Pregnancy outcome in patients with high titer ant-RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies. *J Rheumatology* 1991; 18: 359-62.

2. Medikamentell behandling under svangerskap og amming

I utgangspunktet krever all legemiddelbehandling under graviditet at man veier fordelene ved behandlingen opp mot eventuelle risikoer for barnet.

2.1 FDA Use-in-Pregnancy Ratings

The Federal Drug Administration (FDA) har utviklet en "use- in pregnancy rating". Denne danner grunnlaget for anbefalinger gitt i denne metodeboka.

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 Consumer magazine Volume 35, Number 3 May-June 2001

2.2 NSAID og selektive COX-2 hemmere (FDA kategori B/C)

Førstevalget av NSAID ved svangerskap og amming er ibuprofen. Ved NSAID bruk bør det tilstrebes en lavest mulig effektiv dose og seponering straks behovet avtar. NSAIDs med kort halveringstid anbefales. Store doser med acetylsalisylsyre (ASA) (ikke > 300 mg/døgn, anbefalt dose 75 mg/dag) samt indometachin, ketoprofen, selektive COX 2-hemmere og andre nye NSAID preparater med manglende dokumentasjon bør unngås under svangerskap og amming. Lavdose ASA kan benyttes fra uke 13 for å forebygge preeklampsi og veksretardasjon. Ved residerende spontanaborter og APS bør det vurderes oppstart 2 uker

før planlagt konsepsjon. En metaanalyse har reist spørsmål om økt risiko for misdannelser (gastroschise, leppe/ganespalte) ved bruk av ASA i 1. trimester, men dosene var ikke spesifisert i flere av studiene og analyseresultatene er også avhengig av studiedesignet (case control, cohort).

Tidligere studier har vist at NSAIDs kan hemme/utsette ovulasjonen og nye populasjonsbaserte studier har gitt mistanke om at medikamentene kan føre til en økt risiko for spontan abort. Det siste funnet er enda ikke helt avklart. En tidligere prospektiv studie av NSAID behandlede gravide kvinner med revmatisk sykdom versus ikke behandlede kvinner viste ingen negative perinatale utfall og ingen økt risiko for spontanaborter. Pasienter med artrittsykdom kan ha god nytte av NSAIDs og det er alltid en individuell klinisk vurdering om det er indikasjon for oppstart med NSAIDs, og i hvilken grad det foreligger kontraindikasjoner. Til tross for en del svakheter i de siste populasjonsbaserte studier av gravide kvinner som har benyttet NSAIDs, bør man i påvente av nye studier utvise forsiktighet ved bruk av NSAIDs i tiden før, under og etter konsepsjon. Spesielt gjelder dette kvinner som er subfertile, dvs som har forsøkt å bli gravid i mer enn 12 måneder.

Som prostaglandinsyntesehemmere bør NSAID seponeres ca 8 uker før beregnet termin. Brukt like før forløsning ville de kunne hemme rie-aktiviteten, øke risikoen for blødninger pre- og post partum hos den gravid og blødninger hos den nyfødte. De kan også påvirke ductus arteriosus ved å føre til prematur lukning av ductus arteriosus hos foster, pulmonal hypertensjon og persistent ductus arteriosus hos den nyfødte. Oligohydramnion kan utvikles hos foster samt renal påvirkning hos den nyfødte. Kvinner med SLE som står på lavdose acetylsalisylsyre som tromboseprofylakse under hele svangerskapet kan slutte med dette i uke 38 i tilfelle av event operativ forløsning.

Alle NSAID utskilles i brystmelk, men i lave doser. Førstevalget av NSAID ved amming er ibuprofen og naproxen. Forsiktighet med salicylater er påkrevd fordi konsentrasjonen i brystmelk kan komme opp i 50% av morens plasma konsentrasjon. Men lavdose ASA 75 mg daglig kan benyttes for en avgrenset tidsperiode. Det foreligger lite litteratur om amming og selektive COX-2 hemmere slik at effekten på brysternærte barn er ukjent og amming er derfor ikke å anbefale.

2.3 Glukortikosteroider (FDA kat C)

Kortikosteroider kan ikke utelukkes å være teratogene hos mennesker i høyere doser (1 mg/kg prednisolon). Det kan ved behov anvendes i alle trimester av svangerskapet i lavere doser. Ved svangerskap er prednisolon anbefalt fordi det har minst effekt på fosteret. Som regel skal doser under 20 mg prednisolon brukes, men ved alvorlig sykdom kan høyere doser brukes over kort tid. I første trimester anbefales lavest mulig dose (under 15mg), og høydose steroider (1 mg/kg prednisolon) bør unngås. Ved amming kan prednisolon i doser opp til 20 mg og eventuelt høyere brukes hvis det foreligger en klar indikasjon. Prednison, prednisolon og metylprednisolon metaboliseres av placentar 11-hydrogenase, slik at fosteret kun eksponeres for ca 10 % av maternell dose. Ved bruk av disse medikamentene bør Ca²⁺ og vitamin D benyttes samtidig for å hindre/reduere beinresorpsjon.

Intraartikulære kortikosteroider kan gis under svangerskap og ved amming.

2.4 DMARDs, biologiske midler og annen medikamentell behandling (ulike FDA kategorier)

Kvinner som bruker DMARDs som antimalariamidler, gullsalter, sulfasalazin trenger ikke å bruke prevensjon profylaktisk. Om graviditet inntreffer mens en kvinne behandles med et av disse substanser foreligger det ingen grunn til å anbefale abort av redsel for fosterskade. Ved mistanke om graviditet skal medikamentene seponeres, men salazopyrin, gull og antimalariamidler kan benyttes under svangerskap dersom det er klar indikasjon for dette.

Sulfasalazin (FDA kat B) er førstevalget når det gjelder DMARD ved svangerskap og kan brukes under hele svangerskapet uten økt risiko for teratogenisitet. Det anbefales folsyre under hele svangerskapet enten man får medikamentell behandling eller ikke. Hos 72% av sulfasalazin behandlede menn utvikles oligospermi og preparatet må stoppes 3 måneder før planlagt konsepsjon.

Methotrexat (MTX) (FDA kat X) har en potensiell teratogen effekt og er abortfremkallende i høye doser. Kvinner som starter med lavdose ukentlig MTX behandling bør bruke sikker prevensjon dersom de er i fertil alder. Det anbefales å vente i 3 måneder etter seponering av MTX før man prøver å bli gravid. Denne anbefalingen gjelder også menn. Det anbefales å fortsette med folsyrebehandling (1 mg daglig) gjennom svangerskapet. Tidligere bruk av MTX øker ikke risikoen for misdannelser hos barn i senere svangerskap. MTX utskilles i små mengder i brystmelk og amming frarådes.

Leflunomid (FDA kat X) anbefales ikke brukt til kvinner som er i fertil alder pga. lang halveringstid. Det er rapportert 310 leflunomid eksponerte svangerskap med kjent utfall i 164 svangerskap. Av disse ble der provosert abort i 43 tilfeller, spontan abort i 36 tilfeller og 85 svangerskap til termin. Det ble registrert medfødte misdannelser hos 7 barn (skjelett og CNS). Det anbefales at man venter i > 2 år før man prøver å bli gravid etter endt behandling. Hvis denne tiden ønskes forkortet kan leflunomid-utskillelsen økes ved bruk av spesielle bindingsmolekyler, egen "wash out" prosedyre. Leflunomid er kontraindisert under svangerskap og amming. Wash-out prosedyre må også benyttes hos menn.

Azathioprin (FDA kat D) brukt hos SLE pasienter har ikke vist økt risk for misdannelser. Det er funnet redusert rate av dødfødsler og aborter i enkelte studier ved bruk av azathioprin - noe som kan tilskrives adekvat behandling av grunnsykdommen. Preparatet kan føre til lett benmargshemming hos den nyfødte og man bør ikke overstige doser 1.5 til 2 mg/kg/dag. Fortrinnsvis unngås ved amming.

Mycofenolat mofetil (FDA kat C) fører til misdannelser i dyrestudier i doser tilsvarende 0.3 til 0.5 ganger human dose. Av 88 rapporterte MMF eksponerte svangerskap har 15 abortert og 6 medfødte misdannelser. Det mangler fortsatt data for å gi mere sikre råd. MMF bør seponeres 6 uker før planlagt konsepsjon og benytte sikker prevensjon i prekonsepsjonell fase. Det er ikke forenlig med amming. Ikke påvist sikker negativ effekt på fertilitet hos menn så langt.

Cyklosporin A (FDA kat C) kan benyttes under svangerskap på streng indikasjon, men det er dokumentert økt risiko for fødsel av premature barn og barn med lavere fødselsvekt. Det kan ikke utelukkes at disse svangerskapsutfall til dels også skyldes grunnsykdommen (cases fra transplantasjonslitteratur). Ikke forenlig med amming. Ikke påvist sikker negativ effekt på fertilitet hos menn.

Biologisk behandling inkludert TNF- reseptorblokkere (infliksimab, etanercept, adalimumab), IL-1 reseptorblokkere (anakinra) og anti CD20 B celleterapi (rituximab) er generelt kontraindisert ved graviditet og amming. Dette har teoretisk basis i TNFs og IL-1s mange viktige regulatoriske roller i forbindelse med både cellulær proliferasjon og inflammasjonsprosesser, men skyldes også begrenset erfaring med disse legemidlene. Det er ukjent om infiximab (FDA kat B) krysser placenta i tidlig fase. Det er ikke funnet sikre holdepunkter for teratogenisitet eller føtotoksisitet av 192 rapporterte svangerskap. TNF- α hemmer kan vurderes gitt fram til inntrådt graviditet i tilfeller hvor det foreligger høy sykdomsaktivitet og hvor annen behandling ikke er tilstrekkelig.

Etanercept (FDA kat B) er en løselig TNF receptor som krysser placenta, men som så langt ikke har vist negativ effekt på svangerskap og føtal utvikling, dvs ingen teratogenisitet.

Adalimumab (FDA kat B) er det få data på, men så langt ikke rapportert om teratogenisitet eller negativ føtal utvikling. Lite data vedr TNF blokkeres effekt på mannlig fertilitet og spermier.

Det fins ingen rapporter på Anakinra (FDA kat B). Bør ikke brukes under svangerskap og amming. Det fins kun 2 kasuistiske meddelelser vedr rituximab (RTX) (FDA kat C). Det er funnet normal svangerskap og normal B celle populasjon hos barnet. RTX bør unngås ved svangerskap og amming. RTX bør stoppes 1 år før planlagt konsepsjon.

Bisfosfanater (FDA kat C) er ikke teratogent i dyrestudier, men doseavhengig føtotoksisk. Grunnet lang halveringstid (Alendronate t/2 10 år) bør en være tilbakeholden med å benytte det hos kvinner i fertil alder. Kun 2 svangerskap er rapportert. Preliminære anbefalinger er å avslutte minst 1 år før planlagt svangerskap. Ingen data om amming.

Andre cytostatika som cyklofosamid (FDA kat D) og klorambucil (FDA kat D) binder seg til DNA og er assosiert med både teratogenisitet og en økning i cancerfrekvensen. Begge er kontraindisert ved svangerskap og amming og må seponeres minst 3-6 måneder før planlagt svangerskap for begge kjønn. I denne perioden må det benyttes sikker prevensjon.

Lav molekylært heparin (LMVH) kan benyttes under svangerskap og amming. Warfarin er teratogent og skal ikke benyttes under svangerskap, men har vært benyttet i enkelte få tilfeller av terapieresistent APS (resistens for LVMH) i 3 . trimester. Warfarin kan benyttes under amming fordi det ikke går over i morsmelk og påvirker ikke koagulasjonsaktiviten hos barnet.

Ved spørsmål kan man kontakte Senter for mødre/familier med revmatisk sykdom, St. Olavs hospital og RELIS i sin lokalregion.

Tabell 9 Antirevmatiske medikamenter under svangerskap

Medikamenter	Teratogenitet/ Bivirkninger	Anbefalinger	Kommentarer
NSAIDs	Ikke teratogen. Kan påvirke fetal nyrefunksjon. Redusert volum av aminonvæske Konstriksjon av ductus arterious. Hemme rieaktivitet. Øke blødningstendens hos mor og det nyfødte barnet. Brukes med forsiktighet i konsepsjonsfasen og 1. trimester. Bør ikke benyttes av kvinner med fertilitetsproblemer. Kan hemme/utsette ovulasjon. Økt risiko for spontan abort er ikke endelig avklart. Seponeres 8 uker før termin		
Ibuprofen	Få rapporterte bivirkninger	Førstevalg ved svangerskap	Seponeres 8 uker før termin
Naproxen	Flere rapporterte bivirkninger	Kan brukes	
Piroxicam		Lang halverings-tid. Bør unngås	
Ketoprofen		Tilbakeholden	
Diclofenac		Tilbakeholden	
Diflunisal		Tilbakeholden	
Indometachin	Ikke teratogen	Tilbakeholden	
Sulindak			Ikke undersøkt
Acetylsalisylsyre	Teratogenisitet kan ikke utelukkes	Kan benyttes i lavdose (< 100 mg/dag) på streng indikasjon	Stor dokumentasjon
Coxiber		Anbefales ikke	For få rapporter til å si noe om sikkerhet
Nabumeton		Anbefales ikke	

Glukokortikosteroider	En assosiasjon til leppe/ganespalte ved høyere doser i 1. trimester.	Kan gies. Anbefalt dose \leq 15mg/dag	En metaanalyse
------------------------------	--	---	----------------

DMARDs/ Biologisk behandling/ cytostatika	Teratogenitet/ Bivirkninger	Anbefalinger	Kommentarer
Sulfasalazin	Ikke teratogen	Kan ved behov brukes under hele svangerskapet. Ikke over 2g/dag. Folatsupplement 1mg/dag skal gies før- og under hele svangerskapet.	Mange rapporter (>2000 svangerskap)
Hydroxyklorokin	Ikke rapportert	Anvendes på streng indikasjon (f.eks. SLE) ≤ 6.5 mg/kg	Flere rapporter (> 500 svangerskap)
Klorokin	Kongenitale anomalier rapportert	Ikke anbefalt	Sikker prevensjon nødvendig
Gull/ Na aurothiomalat	Ikke teratogen	Stoppes ved fastslått svangerskap	
Penicillamin		Stoppes ved fastslått svangerskap	
Infliximab	Ikke rapportert	Stoppes ved fastslått svangerskap	Få rapporter (n=228)
Adalimumab	Ikke rapportert	Stoppes ved fastslått svangerskap	Få rapporter (n=42)
Etanercept	Ikke rapportert	Stoppes ved fastslått svangerskap	Få rapporter (n=98)
Anakinra	Ikke rapportert	Stoppes 4 uker før konsepsjon	Ingen rapporter Sikker prevensjon nødvendig
RoActemra	Ikke rapportert	Stoppes 6 uker før konsepsjon	Ingen rapporter Sikker prevensjon nødvendig
Abatacept	Ikke rapportert	Stoppes 10 uker før konsepsjon	Ingen rapporter Sikker prevensjon nødvendig
Certolizumab pegol	Ikke rapportert	Stoppes 5 mnd før konsepsjon	Ingen rapporter Sikker prevensjon nødvendig.
Golimumab	Ikke rapportert	Stoppes 6 mnd før konsepsjon	Ingen rapporter Sikker prevensjon nødvendig
Rituximab		Stoppes 12 mnd før konsepsjon	Få rapporter (n=24) Sikker prevensjon nødvendig

Azatioprin	Ikke teratogen	Kan gies på streng indikasjon. $\leq 2\text{mg/kg}$	Anbefalt Imurel (>1000 svangerskap rapportert)
Mycophenolat mofetil	6 rapporter om barn med medfødte misdannelser, 15 aborter	Stoppes 6 uker før konsepsjon	Få rapporter (n=88). Sikker prevensjon nødvendig
Leflunomid	Kongenitale anomalier rapportert	Seponeres > 2år før konsepsjon eller wash-out før planlegging av svangerskap.	Ikke anbefalt oppstart hos kvinner som planlegger svangerskap i nær framtid (eller i fertil alder). Sikker prevensjon nødvendig. Få rapporter (n=164)
Cyclosporin	Ikke dokumentert teratogenisitet. Hyppigere prematuritet og lav fødselsvekt	Kan brukes på streng indikasjon.	Rapporter fra transplantasjonslitteratur > 800 svangerskap
Methotrexate	Teratogen	Skal ikke brukes. Stoppes 3 mnd før konsepsjon. Folsyre 1mg/dag under hele svangerskapet	Teratogent Sikker prevensjon nødvendig
Cyclophosphamid	Teratogen	Skal ikke brukes Stoppes 3 mnd før konsepsjon	Teratogent Sikker prevensjon nødvendig
Chlorambucil	Teratogen	Skal ikke brukes Stoppes 3-6 mnd før konsepsjon	Teratogent Sikker prevensjon nødvendig
Bisfosfonater		Bør ikke brukes hos kvinner i fertil alder. Stoppes minst 6mnd før konsepsjon.	Manglende data (n=40) Sikker prevensjon nødvendig

Tabell 10 Antirevmatiske medikamenter under amming

Medikamenter	Konsentrasjon i morsmelk (% av serumkonsentrasjon)	Anbefalinger
NSAIDs		
Ibuprofen	1-7%	Førstevalg
Naproxen		Kan brukes
Piroxicam		Bør ikke brukes pga lang halveringstid
Ketoprofen		Kan brukes
Diclofenac		Kan brukes
Diflunisal		Kan brukes
Indometachin		Tilbakeholden
Sulindak		Kan brukes
Acetylsalisylsyre		Kan brukes med forsiktighet i små doser (75 mgx1)
Coxiber		Anbefales ikke
Glukokortikosteroider	5-25%	Kan brukes. Anbefalte doser < 20mg/dag, men større doser kan gies hvis påkrevd (dersom dose >40mg: amming 4 timer etter siste dose)
DMARDs/ biologiske midler/cytostatika		
Sulfasalazin	45%	Kan brukes ved behov, men ikke ved kjerneicterus
Hydroxyklorokin	Ca 2 %	Kan brukes på streng indikasjon
Gull / Na aurothiomalat	20-70%	Kan brukes på streng indikasjon
Penicillamin		Ikke undersøkt
Infliximab		Kan brukes på streng indikasjon
Etanercept		Kan brukes på streng indikasjon
Adalimumab		Kan brukes på streng indikasjon
Anakinra		Skal ikke brukes
Abatacept		Skal ikke brukes
Certolizumam pegol		Skal ikke brukes
Golimumab	Utskillelse i morsmelk påvist i dyrestudie	Skal ikke brukes
Rituximab		Skal ikke brukes
Bisfosfonater		Skal ikke brukes
Mycofenolat mophetil	Utskillelse i morsmelk påvist i dyrestudie	Skal ikke brukes
Azatioprin	Utskillelse i morsmelk	Kan brukes på streng indikasjon (anbefales Imurel). Anbefales å ta Imurel på kvelden og unngå nattamming.
Cyclosporin A	Store mengder	Skal ikke brukes
Methotrexate	3-4%	Skal ikke brukes
Leflunomid		Skal ikke brukes
Cyclophosphamid	0.01%	Skal ikke brukes
Chlorambucil		Skal ikke brukes

Referanser:

1. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rødevand E, Salvesen KA, Spigset O, Kvien TK. Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):156-64.
2. Østensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7):400-6.
3. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. Epub 2006 May 11.
4. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):571-80.
5. Skomsvoll JF, Rødevand E, Koksvik HS, Salvesen KA, von Düring V, Rygnestad T, Østensen M. [Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs] *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005;125(11):1476-8..
6. Skomsvoll JF, Koksvik HS. Elektronisk metodebok om revmatisk sykdom og svangerskap 2008.: <http://www.revma.org>
7. Skomsvoll JF, Salvesen KJ, Steen R. Veileder i gynekologi, kap om revmatisk sykdommer: http://www.legeforeningen.no/asset/32196/2/32196_2.pdf

2.5 Regional legemiddel informasjonssentral (RELIS)

Bruk av legemidler i forbindelse med svangerskap kan være uheldig. Legemidlet kan ha direkte teratogene effekter, det kan påvirke normale fysiologiske prosesser hos mor og foster, og kan påvirke det fødte barnet via overgang i placenta eller til morsmelken. Det at et legemiddel ikke har teratogene effekter, er altså ikke ensbetydende med at det er trygt å bruke.

Denne typen legemiddelskader kan i noen grad inndeles etter når i svangerskapet fosteret eksponeres. Hvis påvirkningen skjer ved graviditetens begynnelse, er resultatet ofte et ”alt eller intet”-fenomen hvor det enten ikke skjer noen ting, eller at det induseres en spontanabort (som i praksis betyr at graviditeten forblir udiagnostisert). I 1. trimester, hvor organdannelsen skjer, forekommer de klassiske teratogene skadene med dysmorfi, agenesi etc. Hvis legemiddeleksposisjonen har skjedd etter svangerskapets første to-tre måneder, ses klassiske misdannelser sjelden. Hovedproblemet i denne perioden er fysiologiske effekter, som for eksempel hjerneinfarkter hos foster eller placentasvikt etter bruk av karkontraherende midler. Slike effekter kan ofte – i alle fall til en viss grad – forutsies ut fra legemidlenes forventede farmakologiske effekter.

Vi kjenner til ca. 30 legemidler med teratogene egenskaper. Teratogenisitet kan i utgangspunktet ikke forutsies ut fra annen informasjon om legemidlet. Dyrestudier gjøres for eventuelt å avdekke et legemiddels teratogene potensiale, men det finnes eksempler på legemidler som for eksempel er teratogene hos en dyreart, men ikke hos en annen, eller legemidler som ikke er teratogene hos dyr, men hos menneske. Vi vet også at noen teratogene skader forutsetter eksposisjon i et bestemt – og ofte kort – tidsrom, og at effektene kan være doseavhengige. Dette betyr i praksis at sikker informasjon må bygge på data fra gravide kvinner som tar legemidlet, men at også slike data kan være beheftet med betydelig usikkerhet. Dette forklarer også at det som foreligger av informasjon, gjelder legemidler som har vært i bruk i lang tid, og at det teratogene potensialet til nylig introduserte legemidler så godt som alltid er ukjent.

Dette har bidratt til en ”føre var”-holdning som blant annet innebærer at nye legemidler ofte markedsføres med ledsagende informasjon om at de ikke skal brukes av kvinner som er – eller planlegger å bli – gravide. Det er imidlertid viktig å være klar over at denne informasjonen ofte gis på grunn av at man ikke vet, og altså ikke fordi teratogenisitet er påvist. Det betyr også at eksponering for slike legemidler bare unntaksvis vil begrunne drastiske tiltak som for eksempel provosert abort.

Hva med far? Det foreligger litt forskning om potensielle effekter av fars legemiddelinntak på foster/barn, men dette vet vi hittil svært lite om. Et problem for menn som bruker antireumatiske legemidler er at stoffer som cyklofosamid, metotrexat, azatioprin og sulfasalazin kan påvirke sædkvaliteten og føre til infertilitet. Effektene er doseavhengige og i prinsippet reversible.

Hvis det er behov for mer informasjon om de spørsmålene som er diskutert her, kan man henvende seg til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Produsentuavhengige RELIS-enheter er opprettet i alle 5 helseregioner. Sentrene er finansiert over statsbudsjettet og er en gratis tjeneste for helsepersonell. RELIS svarer på spørsmål om legemidler og legemiddelbruk, deriblant risiko ved graviditet og amming. RELIS' tidligere svar fins tilgjengelig i en gratis database på Internett: www.relis.no/database.

RELIS Midt-Norge er lokalisert i Avdeling for legemidler ved St. Olavs hospital og kan nås på følgende adresse:

RELIS Midt-Norge
Avdeling for legemidler
St. Olavs Hospital HF
7006 TRONDHEIM

Tlf: 73 55 01 58/59/62/63
Fax: 73 55 01 66
E-mail: relis@legemidler.no

Om man tilhører en av de andre helseregionene kan man finne kontaktinformasjon på RELIS felles internettsider: www.relis.no

3. Kontroll av svangerskap, perinatal overvåkning og fødested

Professor dr.med Kjell Å. Salvesen (seksjonsoverlege) Fødeavdelingen, St. Olavs Hospital HF.

Generelt

Gravide kvinner med revmatisk sykdom er å betrakte som risikosvangerskap, men man skiller mellom kvinner med kollagenoser og kvinner med andre revmatiske sykdommer. Kvinner med kollagenoser (SLE, Morbus Sjögren og uspesifiserte) har høy risiko for svangerskapskomplikasjoner, mens kvinner med andre revmatiske sykdommer (Revmatoid artritt, Juvenil revmatoid artritt, Morbus Bekhterew, Psoriasis artritt) har lav(ere) risiko for komplikasjoner.

Revmatiske sykdommer med lav risiko for svangerskapskomplikasjoner

Gravide kvinner med aktiv sykdom bør henvises til gynekolog eller svangerskapspoliklinikk ved ca. 12 ukers svangerskapslengde. Ved denne konsultasjonen planlegges videre svangerskapsoppfølging, og man kan diskutere forløsningsmåte og sted. Det bør gjøres en "tidlig" ultralydundersøkelse, og man må diskutere oppstart av Acetyl-salicylsyre (ASA) profylakse (Albyl-E 75 mg daglig fra ca 13 ukers svangerskapslengde). Kvinner med Revmatoid artritt og Morbus Bekhterew har ingen vesentlig økt risiko for utvikling av preeklampsi, men ASA profylakse må overveies ved tilleggsfaktorer. Ved hypertoni, tvillinger, diabetes, nyresykdom eller tidligere preeklampsi, skal kvinnen ha ASA profylakse. Ved andre tilleggsfaktorer som høy body mass indeks (BMI) eller førstegangsgaviditet, bør hun få det.

Svangerskapsovervåkning

1. Ultralyd ved 12 ukers svangerskapslengde hos spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp med planlegging av videre kontroller.
2. Rutinemessig ultralyd ved 18 uker (tilbys alle gravide kvinner i Norge).
3. Vanlige svangerskapskontroller hos primærlege/jordmor mellom 18 og 32 uker.
4. Blodstrømsmåling med Doppler ultralyd av livmorarteriene ved 24 ukers svangerskapslengde kan brukes for å vurdere om kvinner har høy risiko for utvikling av preeklampsi eller vekstretardasjon av fosteret. En slik undersøkelse er ikke nødvendig for alle kvinner med revmatisk sykdom.
5. Vekstkontroll av fosteret med ultralyd ved 32 uker hos gynekolog eller svangerskapspoliklinikk bør utføres hos alle. Eventuelle NSAIDS skal seponeres ved dette tidspunkt, og man kan samtidig diskutere forløsningsmåte og valg av fødested.
6. Fra 32 uker til fødsel bør det være vanlige svangerskapskontroller hos primærlege/jordmor. Husk å seponere Albyl-E ved 38 uker om hun bruker profylakse.

Fødsel

De fleste kvinner med revmatisk sykdom anbefales vanlig fødsel. Keisersnitt utføres på vanlige obstetriske indikasjoner. Ved betydelig hofteleddsaffeksjon må man vurdere om hun kan føde vaginalt. Ved atlantoaxial instabilitet er det viktig å diskutere med anestesilege hvordan man skal håndtere en eventuell akutt sectio i intubasjonsnarkose. Alle normale fødsler kan ende som hastekeisersnitt, og man bør derfor ha planlagt en slik situasjon, før man tar stilling til forløsningsmåte.

Revmatiske sykdommer med høy risiko for svangerskapskomplikasjoner

SLE vil kunne påvirke svangerskapet og fosteret på tre ulike måter:

1. Høy risiko for uheldig svangerskapsutfall på grunn av hypertensjon og nyresvikt. Preeklampsiutvikling er vanlig og kan være vanskelig å skille fra Lupus-nefritt (se tabell 6, side 16).
2. Det er risiko for utvikling av hjerteblokk og andre kardiale manifestasjoner hos fosteret, spesielt hvis det foreligger anti Ro/SSA og anti La/SSB antistoffer. Slike antistoffer kan finnes ved SLE og Morbus Sjögren.
3. Høy risiko for uheldig svangerskapsutfall hvis det foreligger antifosfolipid antistoffer (finnes hos 30-40% av SLE pasienter). Antifosfolipid antistoffsyndrom (APS) kjennetegnes ved trombose og uheldig svangerskapsutfall i sykehistorien og påvisning av antistoffer (se tabell 3, side 13).

Svangerskapsovervåkning

1. Ultralyd ved 12 ukers svangerskapslengde med planlegging av videre kontroller. Alle kvinner skal ha ASA profylakse (Albyl-E 75 mg daglig). Tilleggsbehandling med lav molekylært heparin kan være aktuelt (se tabell 3, side 16 eller "Veileder i fødselshjelp" for dosering avhengig av vekt og svangerskapslengde). Alle kvinner med kollagenoser bør screenes for anti Ro/SSA og anti La/SSB antistoffer ved første svangerskaps-kontroll. Det er mulig å type på IgG anti-Ro 52 kd-antistoffer (f. eks. ved Karolinska Institutet i Stockholm).
2. Alle svangerskapskontroller bør skje hos spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp.
3. Rutinemessig ultralyd ved 18 uker (tilbys alle gravide kvinner i Norge).
4. Ved påviste anti Ro/SSA og anti La/SSB er det risiko for kongenitalt hjerteblokk. Særlig utsatt er kvinner med IgG anti-Ro 52kd antistoffer, og kvinner med tidligere affiserte foster/barn (gjentakelsesrisiko 16- 25%). Hjerteblokk oppstår vanligvis mellom 18 og 24 uker. Slike svangerskap må derfor følges ukentlig mellom 18 og 24 uker ved spesialavdeling som har erfaring med å måle AV-tid hos fosteret. Nasjonalt Senter for Fostermedisin i Trondheim har erfaring med slik overvåkning. Studier har vist at behandling med steroider kan være gunstig for å forhindre utvikling av hjerteblokk, og det er viktig å velge ut fostre som kan ha nytte av slik behandling.
5. Alle svangerskapskontroller bør skje hos spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp. Det bør gjøres vekstkontroll av fosteret med ultralyd ved 28, 32 og 36 uker. Ved preeklampsiutvikling eller vekstretardasjon bør fosteret overvåkes med blodstrømsmålinger av livmorarterier, navlesnorsarterie og andre føtale kar. Ved alvorlig sykdom i tidlige svangerskapsuker bør denne overvåkingen skje ved spesialavdeling. Sykehusinnleggelse kan bli nødvendig, og samarbeid mellom revmatolog, nefrolog og obstetriker er viktig.

Fødsel

Valg av forløsningstidspunkt, metode og fødested er avhengig av om kvinnen utvikler svangerskapskomplikasjoner. Dersom det er aktuelt å forløse før 32-34 uker, må neonatolog involveres. Dersom svangerskapet forløper problemfritt, kan kvinnen gå til termin og føde normalt.

Litteratur

1. de Swiet M. Medical Disorders in Obstetric Practice. Blackwell Science, London 2002; 270-4.
2. Norsk Gynekologisk Forening. Veileder i Fødselshjelp. Den norske lægeforening, Oslo, 1998, kapittel 12, 13 og 21.
3. Nesheim BI. Acetylsalicylsyre mot preeklampsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2116-7.

4. Salomonsen S, Dørner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 1233-41.
5. Andelfinger G, Fouron, J-C, Sonesson S-E, Proulx F. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques. *Am J Cardiology* 2001; 88: 1433-6.

4. Anestesi til gravide med revmatisk sykdom.

Seksjonsoverlege Stein Dragsund, Anestesiavd, St Olavs Hospital

Spinal- og epidural-bedøvelse kalles regional-bedøvelse eller -anestesi (pasienten er ved bevissthet, bare aktuell region av kroppen er bedøvet). Generell bedøvelse eller anestesi vil si at pasienten ikke er bevisst og pasientens luftveier og blodsirkulasjon må kontrolleres av anestesi personalet.

Hvilken forløsningsmåte, vaginal eller keisersnitt, som velges hos den enkelte pasient må avgjøres av fødselslege i samarbeid med pasient.

Ved vaginal forløsning kan epidural smertelindring være aktuelt. Smertelindring og ikke bedøvelse, fordi det velges en lettere type bedøvelse som lindrer smertene, men ikke fjerner alt ubehag. Den gravide behøver ikke å være fastende for dette. Epidural-bedøvelsen settes etter lokalbedøvelse i huden og kjennes som et ordinært sprøytstikk. Det legges inn et tynt plastkateter som en så kontinuerlig kan fylle på bedøvelse.

Ved sectio er generell narkose eller spinal-bedøvelse aktuelle. Generelt er regional-bedøvelse tryggere enn generell bedøvelse til gravide som skal forløses med keisersnitt. Anestesilegene og fødselslegene vil gå inn for regional-bedøvelse så sant det er mulig, og det aksepteres av den gravide.

Ved spinal-bedøvelse kjennes et ordinært sprøytstikk i korsryggen. Bedøvelsen virker straks, og den gravide blir vanligvis bedøvet fra tærne og opp til brystene.

Som regel er ikke forandringer i skjelett og leddbånd til hinder for å sette regional-bedøvelse.

Ofte bruker disse pasientene medikamenter som virker inn på blodets koagulasjon (acetylsalicyl-preparater, NSAID). Dette gjør at anestesileger er på vakt med hensyn til utvikling av spinale eller epidurale hematomer i forbindelse med spinal- eller epidural-bedøvelse. Om det er sannsynlig med regionalbedøvelse, må ikke pasienter som bruker slike preparater settes på lavmolekylært heparin i tillegg (trombose-profylakse) uten at det er absolutt indisert. Foreligger det mistanke om økt blødningstendens skal det minimum taes INR og trombocytter. (Se for øvrig konsensus uttalelse fra Norsk Anestesiologisk Forening under www.legeforeningen.no)

Alle pasienter med revmatoid arthritt og mb. Bekhterev og andre generaliserte arthritter skal ha gjort funksjonsbilde av cervikalcolumna i rimelig tid før termin. Dette gjelder selv om de ikke har symptomer på nakke-plager. Og de skal vurderes av anestesilege om det foreligger instabilitet eller bevegelsesinnskrenkning i nakken og/eller ved redusert gapeevne. Disse forholdene kan få fatale konsekvenser ved evt. akutt sectio og innledning av generell anestesi (pasienten må intuberes og anestesipersonellet må manipulere hode/nakke og visualisere luftveisinngangen for plassering av tuben). Og i og med at en ikke vet på forhånd behovet for akutt sectio, bør alle være vurdert med hensyn til dette før termin. Om det foreligger alvorlige forandringer, bør det i samråd med fødselslege evt planlegges elektiv sectio i regional-bedøvelse.

Om det foreligger restriktiv eller kombinert restriktiv-obstruktiv lungesykdom som kan øke risikoen ved generell bedøvelse, er det best om alvorligheten av denne kartlegges på forhånd slik at eventuelt elektiv sectio kan planlegges i regional-bedøvelse (konsultasjon av lunge-medisiner og spirometri).

5. Pediatrisk service

Overlege Ole Jacob Johannesen, barneavd, St. Olavs Hospital

Barnelege bør få epikriser når gravide kvinner går til kontroll ved revmatologisk poliklinikk og svangerskapspoliklinikken/Nasjonalt senter for fostermedisin. I de mest kompliserte tilfellene bør revmatolog og andre relevante spesialister, gynekolog, hematolog, nefrolog, pediater møtes for å komme frem til den beste oppfølgingen. Ulike problemstillinger bør bli drøftet på samarbeidsmøter.

Adekvate tiltak for det nyfødte barnet bør planlegges best mulig.

- **valg av fødested**
- om barnelege skal være tilstede ved fødselen
- om barnet skal overflyttes til neonatal intensivseksjon, eller kan ligge på barselavdelingen
- hvilke undersøkelser som evt skal gjøres av barnet
- hvilken behandling barnet evt skal ha
- om amming er forsvarlig hvis mor behandles medikamentelt

6. Fertilitet

Fertiliteten hos kvinner med inflammatorisk eller ikke inflammatorisk muskel eller leddsykdom er vist å ikke være signifikant forskjellig fra friske kvinner i en populasjonsbasert studie (1). En studie viste at kvinner med juvenil idiopatisk artritt (JIA) hadde normal fertilitet, men deres evne til å bli gravid i perioder var vesentlig redusert i forhold til friske kvinner (2). Dette hadde ingen klar sammenheng med seksualaktiviteten eller medisiner som pasientene hadde brukt eller brukte. Det var heller ingen forskjeller i gynekologiske problemer og sykehistorier. En god del kvinner med JIA hadde blitt frarådet å stifte familie på grunn av sykdommen. En studie har vist en redusert fekunditet (evne til konsepsjon) før debut av RA (3,4). Noen få studier (n=3) har vist redusert fertilitet hos kvinner med RA (5-7). Det er ikke funnet redusert fertilitet hos kvinner med Mb Bekhterev (8, 9). En nasjonal populasjonsbasert studie av kvinner med inflammatorisk revmatisk sykdom i Norge viste at de syke hadde færre barn enn kontrollene (10).

Hos kvinner med bindevevssykdommer er det funnet lett redusert fertilitet ved enkelte tilstander. SLE kvinner har en redusert fertilitet etter behandling med cytostatika og ved nyresvikt med høy kreatinin >300 (11,12). Redusert fertilitet har vært påvist hos kvinner med systemisk sklerose, også før diagnosen, i tidligere studier. Nyere studier viser tilnærmet normal fertilitet

En populasjonsbasert studie har vist at kvinner med bekkenløsning har hyppigere sekundær infertilitet (1). Fibromyalgi-kvinner hadde signifikant oftere tuboplastikk for å bli gravid. Tidligere studier har påpekt at det er en overrepresentasjon av forskjellige gynekologiske problemer hos kvinner med muskel og ledd sykdommer.

NSAID/COX-2 hemmere og reversibel infertilitet

Mange kvinner med revmatiske sykdommer bruker NSAID eller COX-2 hemmere. Beskjedne mengder kliniske data tilsier at NSAID- preparater inkludert COX-2 selektive preparater kan ha uheldige effekter på eggløsning og kvinnelig fertilitet (15). Behandling med NSAID preparater er forbundet med utvikling av luteinisert urupturert follikkel syndrom og sviktende befruktning. Dette kan diagnostiseres med gjentatte LH målinger og ultralyd. NSAID-indusert infertilitet er beskrevet flere ganger i litteraturen. Når medikamentet seponeres normaliseres ovulasjonen og ovulasjonsfrekvensen. Hos kvinner med revmatisk sykdom og fertilitetsproblemer må NSAID/COX-2 hemmere seponeres før videre utredning og behandling av infertiliteten (13,14,15).

Ovarieproteksjon ved cyklofosfamidebehandling

Cyklofosfamidbehandling kan føre til premature ovarian failure (POF). Den viktigste prediktive faktor for POF er alder ved diagnose og kumulativ dose med cyklofosfamide. Det er få studier som har sett på ovarieproteksjon ved cyklofosfamidebehandling. Disse viser kort oppsummert at man ikke har sett ovarieprotektiv effekt av p-piller, mens gonadotropin-releasing hormon agonist (GnRH-a) har vist positiv effekt i to studier. Teoretisk fundering for goserelins ovarieprotetive effekt er å skape pseudoprepubertal hormonstatus, og at gonadene da skal være mindre utsatt for alkylende cytostatika som cyklofosfamids toksiske effekter. Det er imidlertid ingen gode studier som har belyst hvilken effekt goserelinbehandlingen kan ha på SLE eller andre bindevevssykdommer. Det stilles spørsmålsteget ved om GnRH-a behandling kan medføre oppluss i sykdomsaktiviteten (11,12).

Menn, fertilitet og medikamenter

Menn med revmatisk sykdom som krever cytostatikabehandling bør seponere medikamentet minst 3 mnd. før konsepsjon. Dette gjelder metotrexate, cyclofosfamid og chlorambucile. Menn som starter med behandling med cyclofosfamid eller chlorambucile bør levere sæd til sædbanken før oppstart. Dette for å sikre senere reproduksjon ved en eventuell sterilitetsutvikling under behandling.

Det anbefales også å seponere salazopyrin og azathioprin før konsepsjon da disse preparatene kan nedsette spermieaktivitet og gi reversibel oligospermi.

Det foreligger ikke nok data til å konkludere med hvorvidt mykofenolatmofetil (CellCept) påvirker human mannlig fertilitet eller mannlig medierteratogen effekt. For å minimalisere en eventuell risiko ved planlagt farskap kan man seponere mykofenolatmofetil og vente til det er ute av kroppen og nye sædceller er ferdig modnet (inntil 9 måneder for mykofenolatmofetil). Halveringstiden kan forkortes med kolestyramininntak.

Det finnes lite dokumentasjon på effekt på mannlig fertilitet ved bruk av TNF-alfa-hemmere. Det er også dårlig dokumentert om mannens bruk av disse legemidlene før konsepsjon eller når kvinnen er gravid kan øke risikoen for skadelige effekter hos barnet. Generelt er det liten sannsynlighet for endret risiko for fosterskade ved paternal bruk av TNF-alfa-hemmere. En studie har undersøkt effekten av infliksimab på sædkvalitet (volum, motilitet, konsentrasjon, progresjon, antall bevegelige spermier og normale ovale former) hos ti pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Man fant at infliksimab muligens kunne redusere antall ovale former, men at det er uklart hvorvidt dette medfører redusert fertilitet (18). Andre teorier basert på at cytokiner i spermier har en ugunstig effekt på spermimotiliteten, har gått ut på at biologiske legemidler hvis de påvirker fertiliteten hos menn, vil ha en positiv effekt i stedet for en negativ.

Referanser :

1. Skomsvoll JF, Østensen M, Schei B. Reproduction in women reporting musculoskeletal disorders. *Scand J Rheumatol* 2000;29:103-7.
2. Østensen M, Almberg K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:1783-7.
3. Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:195-212.
4. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:7-14.
5. Del Junco DJ: The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function (thesis). University of Texas, Houston, 1988.
6. McHugh NJ, Reilly PA, McHugh LA. Pregnancy outcome and autoantibodies in connective tissue disease. *J Rheumatol* 1989; 16:42-6.
7. Kay A, Bach F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 1965; 24:169-73.
8. Østensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum* 1982; 25:140-3.
9. Østensen M, Østensen H. Ankylosing spondylitis - the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25:120-4.

10. Skomsvoll JF, Østensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 2001;28:2310-4.
11. Slater CA, Liang MH, McCune JW. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999; 8: 3-10.
12. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673-8.
13. Østensen M, Østensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23:1045-9.
14. Østensen M, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5(3):571-80.
15. Skomsvoll JF, Rødevand E, Koksvik HS, Salvesen KA, von Düring V, Rygnestad T, Østensen M. [Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs]
16. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(11):1476-8

17. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rødevand E, Salvesen KA, Spigset O, Kvien TK. Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):156-64.
18. NM Janssen, MS Genta. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch intern med* 2000; 160, Mar 13: 610-19
19. Mahadevan U, Terdiman JP et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(4): 395-9.

7 Prevensjon

Revmatoid artritt

P-piller fører ikke til en forverring av sykdommen, men man ser en tendens til en beskyttende effekt. Den beskyttende effekten synes ikke å være avhengig av dose, varighet eller når behandlingen startet (6,10). Mekanismen er fremdeles uklar.

Gestagener, ”minipillen”, kan brukes etter vanlige retningslinjer.

Levonova kan brukes etter vanlige retningslinjer med antatt stor sikkerhet.

Kobberspiral effekten kan tenkes redusert ved samtidig bruk av antiinflammatorisk medikasjon/steroider.

SLE og autoimmun sykdom

Kvinnelige SLE-pasienter har en økt risiko for forverring av sykdommen ved bruk av p-piller. Denne risikoen er relativ liten og SLE er ingen absolutt kontraindikasjon når det gjelder østrogenbruk. Dersom sykdommen er i en stabil fase er det ingen økt risiko for forverring. Pasienter med en mild utgave av sykdommen og stabil sykdom kan tilbys p-piller (1, 3,4, 8-10).

Undersøkelser viser at det er en økt risiko for utvikling av SLE hos kvinner som bruker p-piller (3, 8-10).

Østrogenholdige medikamenter skal ikke gis til SLE kvinner med :

- Middels til høyt titer av antifosfolipidantistoffer
- Aktiv nefritt
- Hypertensjon som ikke er vel kontrollert med medikamenter
- Arteriell eller venøs trombose i anamnesen
- Aktiv vaskulitt
- Kardiopulmonal trombosedisponerende sykdom
- Migrene, annen CNS affeksjon
- Epilepsi
- Røykere

For kvinner som ikke kan bruke p-piller er progesteron i form av depotmedikament eller gestagenspiral et mulig alternativ. Andre mekaniske prevensjonsmetoder kan også anvendes. Men ved tidligere tromboemboli, antifosfolipid antistoffer, nefritt, leversykdom, migrene og epilepsi bør man også unngå systemisk progesteronbehandling, men gestagenspiral kan benyttes som den minst risikofylte prevensjonsformen. Hos kvinner som bruker immunsuppressive medikamenter og kortikosteroider skal man være forsiktig med bruk av spiral da det øker risikoen for infeksjoner. Nuvaring (hormonell vaginalring) anbefales ikke ved de ovennevnte tilstander da det øker risikoen for sykdomsutvikling og tromboemboli (8-10).

Referanser:

1. Østensen M. Bruk av østrogen hos kvinner med systemisk lupus erythematosus- skal, skal ikke? Tidsskr Nor Lægeforening nr 27, 1996.
2. Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity, and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1990; 33: 3237-3239

3. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 797-801.
4. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Use of Exogenous Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2001; 30: 426-435.
5. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3458-67.
6. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):207-13.
7. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):405-8.
8. Petri M, Kim M, Kalunian KC, Grossman, Bevrha HH et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353; 24: 2550-8.
9. Tincani A, Nuzzoo M, Lojacono A, Cattalini M, Meini A. Review: Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 600-5.
10. Sammaritano L. Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nature Clinical Practise Rheumatology* 2007; 5:273-81.