



Svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med systemisk lupus erythematosus

KLINISK OVERSIKT

CARINA GØTESTAM SKORPEN

E-post: annacari@alumni.ntnu.no

Revmatologisk avdeling

Ålesund sykehus

Hun har hatt idé til artikkel og bidratt med utforming, litteratursøk, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Carina Gøtestam Skorpen er spesialist i revmatologi, overlege og postdoktor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJELL ÅSMUND BLIX SALVESEN

Kvinneklinikken

St. Olavs hospital

Han har hatt idé til artikkel og bidratt med utforming, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Kjell Åsmund Blix Salvesen er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, klinikksjef og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYVIND PALM

Seksjon for revmatologi

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Han har bidratt med utforming, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Øyvind Palm er spesialist i revmatologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIA RADTKE

Avdeling for nyresykdommer

St. Olavs hospital

Hun har bidratt med utforming, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Maria Radtke er spesialist i nyresykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE WALLENIUS

Revmatologisk avdeling

St. Olavs hospital

Hun har hatt idé til artikkel og bidratt med utforming, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Marianne Wallenius er spesialist i revmatologi, overlege, professor og medisinsk faglig ansvarlig ved

Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Systemisk lupus erythematosus er en sjelden revmatisk bindevevssykdom som rammer kvinner i fertil alder. Sykdommen innebærer økt risiko for føtale og maternelle svangerskapskomplikasjoner. Aktiv inflammatorisk sykdom og forekomst av antifosfolipidantistoff er risikofaktorer. Planlegging før graviditet og multidisiplinær strukturert oppfølging reduserer risikoen for uheldige svangerskapsutfall. Kun i sjeldne tilfeller bør kvinner med systemisk lupus erythematosus frarådes å få barn.

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en inflammatorisk revmatisk bindevevssykdom med varierende klinisk presentasjon og alvorlighetsgrad, som kan påvirke alle organer i kroppen (1). Ni av ti personer med SLE er kvinner, og de fleste får sykdommen i fertil alder (2). Insidensen i Norge er 5,0 per 100 000 kvinner per år, med en insidenstopp på 8,1 i alderen 16–29 år (3). Antall fullførte svangerskap blant kvinner med SLE har økt gradvis og er estimert til 30 fødsler årlig siste tiår (4, 5). Prognosen for et vellykket svangerskap er blitt betydelig bedre, men det er fortsatt økt risiko for komplikasjoner for mor og barn sammenlignet med når mor ikke har SLE (2).

Tidligere kunnskap om svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med SLE har i stor grad kommet fra blandede etniske populasjoner med ulik sosioøkonomisk status, og er ikke direkte overførbart til gravide med SLE i Norge. Et landsdekkende norsk register, RevNatus, som er et prospektivt svangerskapsregister for kvinner med revmatiske sykdommer, har bidratt til en mer strukturert og multidisiplinær oppfølging hos revmatolog og obstetriker i samarbeid med andre spesialister (5). Kvinner med revmatisk inflammatorisk sykdom inkluderes i RevNatus på sin lokale revmatologiske avdeling etter informert samtykke før konsepsjon eller i graviditet. Oppfølging skjer i hvert trimester samt seks uker, seks og tolv måneder etter fødsel. Demografiske data, tilleggssykdommer, paritet og obstetrisk historie registreres ved inklusjon, og sykdomsaktivitet og medikamentbruk på hvert besøk. Svangerskapsutfall, fødselsmåte og komplikasjoner registreres seks uker etter fødsel. Europeiske anbefalinger for planlegging før graviditet, behandling og oppfølging (2, 6, 7) er bakgrunnen for de nasjonale anbefalingene, som er tilgjengelige i Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer (8) og Veileder i fødselshjelp (9).

I denne artikkelen omtaler vi risikofaktorer og forekomst av svangerskapskomplikasjoner blant kvinner med SLE samt medikamentbruk under svangerskap (2, 6, 7). Vi gir dessuten råd for oppfølging av kvinner med SLE i svangerskap, basert på klinisk erfaring og nasjonale anbefalinger (8, 9).

Sykdomsrelaterte risikofaktorer for svangerskapskomplikasjoner

SYKDOMSAKTIVITET

Det er økende oppmerksomhet rundt inflammasjonens betydning for svangerskapsutfall. Aktiv SLE månedene før og under svangerskap er assosiert med økt risiko for komplikasjoner, uansett hvilke organer som er affisert (10). Spesielt vil aktiv nyresykdom, definert som persisterende albuminuri > 500 mg/24 timer, hematuri og patologiske sylindrer i urinen, eventuelt nedsatt GFR og/eller hypertensjon, øke risikoen for svangerskapskomplikasjoner (2). Et flertall av kvinner med SLE har velkontrollert sykdom og få alvorlige sykdomsoppbluss i svangerskapet (2, 11)

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM

Antifosfolipidsyndrom er en autoimmun tilstand forårsaket av antifosfolipidantistoffdannelse. Klinisk manifesterer antifosfolipidsyndrom seg med trombotiske og/eller obstetriske komplikasjoner i form av habituelle aborter, intrauterin fosterdød og placentarelaterte komplikasjoner som preeklampsi og vekstavvik (6). Ett eller flere av antistoffene rettet mot kardiolipin IgG/IgM, β_2 -glykoprotein IgG/IgM og luposantikoagulant kan påvises. Det kreves to positive prøver med klinisk signifikant forhøyet titer tatt med tre måneders mellomrom for å stille diagnosen, under forutsetning

av kliniske manifestasjoner.

Antifosfolipidsyndrom kan forekomme uten kjent bakenforliggende revmatisk sykdom eller sekundært til annen autoimmun sykdom. Sekundært antifosfolipidsyndrom er oftest assosiert til SLE (2, 6). Risikoen for obstetriske komplikasjoner er høyest ved påvist lupus antikoagulant eller tre typer antistoffer samtidig, såkalt trippelpositivitet (6). Platehemmende behandling i form av acetylsalicylsyre i lav dose før konsepsjon med tillegg av lavmolekylært heparin ved erkjent graviditet forebygger tromboser og obstetriske komplikasjoner, og har vist seg å øke andelen levende fødte fra 50 % til 79 % (6).

ANTI-SSA OG ANTI-SSB ANTISTOFFER

Transplacental passasje av antistoffene anti-SSA og anti-SSB medfører risiko for neonatal lupus, uavhengig av underliggende sykdom (2). Slike antistoffer forekommer hos opp til 40 % av kvinner med SLE. Risiko for utvikling av permanent atrioventrikulært blokk hos fosteret er på 1–2 %, med perinatal mortalitet på 30 %. Ved tidligere svangerskap med atrioventrikulært blokk hos fosteret er risikoen på rundt 20 % (2). Forbigående utslett eller hematologisk påvirkning ses hos 7–16 % av barna.

Fertilitet

Det er ikke holdepunkt for redusert fertilitet ved SLE (2, 12). Man antar at økt risiko for spontanabort og dødfødsel på grunn av aktiv sykdom og sekundært antifosfolipidsyndrom er hovedgrunnen til at kvinner med SLE har færre barn, men belastningen med å leve med en kronisk sykdom kan også være noe av forklaringen på at noen kvinner med SLE velger å få færre barn (12). Assistert befruktning kan tilbys under forutsetning av velkontrollert sykdom og adekvat antitrombotisk behandling ved ledsagende antifosfolipidsyndrom, med samme suksessrate som hos friske kvinner (2).

Svangerskapskomplikasjoner

For alle kvinner er risiko for komplikasjoner i svangerskapet høyest for førstegangsfødende (4, 10). Kvinner med SLE har høyere risiko enn populasjonskontroller både ved første og påfølgende fødsler (4, 10).

Aktiv sykdom og/eller sekundært antifosfolipidsyndrom firedobler risikoen for spontanabort eller dødfødsel (2). I en norsk studie basert på data fra RevNatus-registeret opplevde rundt 19 % av kvinner med SLE som planla å bli gravide å spontanabortere (12). De fleste av disse hadde aktiv sykdom. I en tidligere studie med førstegangsfødende kvinner med SLE og ukjent sykdomsaktivitet og antistoffstatus, var risiko for perinatal død syvdoblet sammenlignet med populasjonskontroller (4). Kartlegging av antistoff, antikoagulasjonsbehandling ved indikasjon samt velkontrollert sykdom før og i svangerskap har medført lavere forekomst av spontanabort og dødfødsel hos kvinner med SLE, med eller uten ledsagende antifosfolipidsyndrom (2).

Risiko for preeklampsi, for tidlig fødsel og vekstavvik er økt hos kvinner med SLE (2). I en norsk registerstudie var inflammatorisk aktiv SLE assosiert med tredoblet risiko for preeklampsi og for tidlig fødsel selv om sykdomsaktiviteten var lav, sammenlignet med inaktiv sykdom (10). Ved aktiv SLE var oddsratio 5,3 for preeklampsi sammenlignet med populasjonskontroller, mens oddsratio ikke var signifikant økt ved inaktiv SLE. Oddsratio for å føde for tidlig sammenlignet med populasjonskontroller var 8,7 og 2,6 ved henholdsvis aktiv og inaktiv SLE (10). Over 20 % av barn av mødre med SLE hadde lav vekt i forhold til gestasjonsalder, uavhengig av sykdomsaktivitet hos mor (4, 10).

En studie fra tiden før strukturert multidisiplinær oppfølging av gravide med SLE var etablert, fant en dobbelt risiko for keisersnitt, samt 2–3 ganger og 14–21 ganger økt risiko for henholdsvis hypertensjon og akutt trombose ved SLE. Risikoen for akutt trombose var høyest hos flergangsfødende, sannsynligvis på grunn av høyere alder (4).

Sykdomsmodifiserende medikamentell behandling

Hydroksyklorokin er standardbehandling ved SLE og er ikke påvist å være skadelig for fosteret (7). Slik behandling kan derfor kontinueres i svangerskapet. Seponering doubler risikoen for sykdomsoppbluss (2). Hydroksyklorokin reduserer risiko for vekstavvik og for tidlig fødsel (2, 10), senker nivået av antifosfolipidantistoffer og antistoffer av type SSA/SSB, og er steroidsparende (2). Bruken av hydroksyklorokin blant kvinner med SLE er økende (11).

Azatioprin og prednisolon kan brukes under svangerskap og bør ikke seponeres på grunn av graviditet (7). Prednisolondosen bør holdes $\leq 7,5$ mg daglig for å minske risikoen for bivirkninger både hos mor (diabetes, hypertensjon, osteopeni, infeksjon) og hos barn (veksthemming, for tidlig fødsel). Ved bruk av kortikosteroider bør oralt kalsium med vitamin D gis for å forebygge beinresorpsjon (8). Behandling med mykofenolatmofetil, metotrexat og syklofosamid skal avsluttes før planlagt svangerskap og heller ikke brukes i graviditet grunnet fostertoksisitet (7). Det foreligger lite data om bruk av rituximab og belimumab, disse legemidlene anbefales seponert før planlagt svangerskap og bør unngås i graviditet (7). Legemidler som kan brukes i svangerskapet, kan også brukes av ammende kvinner (7).

Råd og anbefalinger

God planlegging før graviditet og multidisiplinær strukturert oppfølging i svangerskapet anbefales (2, 8, 9). Sykdomsaktivitet, alvorlige organmanifestasjoner og kronisk organskade må utredes og evalueres før konsepsjon. I sjeldne tilfeller kan totalsituasjonen gjøre at svangerskap frarådes. Svangerskap bør utsettes ved ukontrollert, aktiv sykdom uansett organaffeksjon.

Hydroksyklorokin skal alltid brukes forutsatt fravær av kontraindikasjoner. Velkontrollert og helst inaktiv sykdom tilstrebes minst et halvt år før konsepsjon. Pasienter med nyreaffeksjon, det vil si med proteinuri, hematuri, nedsatt GFR og/eller hypertensjon, bør henvises til nefrolog for vurdering av sykdomsaktivitet og for informasjon om risiko for svangerskapskomplikasjoner og forverring av nyreskade. Blodtrykk er en selvstendig risikofaktor både for utvikling av preeklampsi og for forverring av eksisterende nyresvikt (2, 9). Eventuelle tilleggssykdommer må behandles tilfredsstillende.

Oppfølgingen i svangerskapsperioden må intensiveres ved behov for å opprettholde god sykdomskontroll. Ved alvorlige sykdomsoppbluss bør pasienten diskuteres på tvers av spesialiteter (2). Den medikamentelle behandlingen må intensiveres, vanligvis ved å legge til eller øke dosen prednisolon (7).

Inflammatorisk aktiv sykdom øker risiko for preeklampsi. Det er viktig å differensiere mellom nefritt, preeklampsi og HELLP-syndrom, som er en alvorlig svangerskapskomplikasjon kjennetegnet av hemolyse, høye leverenzymmer og lave platetall, ettersom disse tilstandene krever ulik behandling (9). Prøve på anti-dsDNA bør gjentas i hvert trimester hvis anti-dsDNA nivået er forhøyet initialt. Stigende titer sammen med lave komplementfaktorer kan indikere aktiv nefritt (2). Lavt nivå av komplement C4 og høy sFLt1/PIGF-ratio i andre trimester kan predikere preeklampsi og veksthemming. Ved påvist anti-SSA og/eller anti-SSB anbefales oppfølging som skissert i Veileder i fødselshjelp (9).

Alle kvinner med SLE skal behandles med platehemmer i lav dose, det vil si acetylsalicylsyre 75–150 mg hver kveld fra svangerskapsuke 12 til 37 for å forebygge preeklampsi, forutsatt at det ikke foreligger kontraindikasjoner (2). Ved sekundært antifosfolipidsyndrom anbefales en kombinasjon av platehemmer og lavmolekylært heparin (2, 6, 9).

LITTERATUR:

1. Nossent J, Kiss E, Rozman B et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course

in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 949–56. [PubMed][CrossRef]

2. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 476–85. [PubMed][CrossRef]

3. Lerang K, Gilboe I, Garen T et al. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus* 2012; 21: 1362–9. [PubMed][CrossRef]

4. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK et al. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1718–24. [PubMed][CrossRef]

5. Meissner Y, Strangfeld A, Costedoat-Chalumeau N et al. European Network of Pregnancy Registers in Rheumatology (EuNeP)-an overview of procedures and data collection. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 241. [PubMed][CrossRef]

6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296–304. [PubMed][CrossRef]

7. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 795–810. [PubMed][CrossRef]

8. Wallenius M, Moksnes TS, Jakobsen B et al. Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer. <https://www.nksr.no/> Lest 15.3.2021.

9. Wallenius M, Skorpen CG, Gjerdalen G et al. Revmatisk inflammatorisk sykdom (artrittsykdommer, bindevevssykdommer og vaskulitter). I: Veileder i fødselshjelp. Oslo: Norsk Gynekologisk Forening, 2020.

<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/revmatisk-inflammatorisk-sykdom/> Lest 15.3.2021.

10. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 264–9. [PubMed][CrossRef]

11. Götestam Skorpen C, Lydersen S, Gilboe IM et al. Disease activity during pregnancy and the first year postpartum in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1201–8. [PubMed][CrossRef]

12. Götestam Skorpen C, Lydersen S, Gilboe IM et al. Women with systemic lupus erythematosus get pregnant more easily than women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1072–9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 25. mai 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0596

Mottatt 15.7.2020, første revisjon innsendt 14.12.2020, godkjent 15.3.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no