

# Reumatiska sjukdomar och graviditet

Isabel Löhr

ST-kurs mars 2018

# Dagens agenda

1. SLE med och utan Antifosfolipidsyndrom (APS)
2. Anti SSA/SSB positivitet-Handläggning
3. Reumatoid artrit
4. Anti-inflammatorisk och antireumatisk terapi under graviditet

# Generella råd vid graviditet och reumatisk sjukdom

- Lågaktiv / remission > 6 månader
- Planera i god tid
- Tidig kontakt med specialist-MVC
- Observans postpartum



# Systemisk Lupus Erytematosus (SLE)

Kvinnor 15-45 år

Systemsjukdom



- Rörelseapparaten (artriter)
- Hud och slemhinnor (fjärilsexantem)
- Blod (penier, hemolys)
- Serositer (pleurit, perikardit)
- Neuro-SLE
- Njurar (nefrit)
- Lungor (alveolit)
  
- Antinukleära antikroppar ANA hos > 97%
- Anti dsDNA

# SLE påverkar graviditet

Missfall	22%
IUFD	5,6%
IUGR	11-29%
PE	8-20%
Förtidsbörd	30-39%



Viktigaste prediktorer för dålig graviditetsutfall är positivitet för lupus anticoagulans och sjukdomsaktivitet innan graviditet

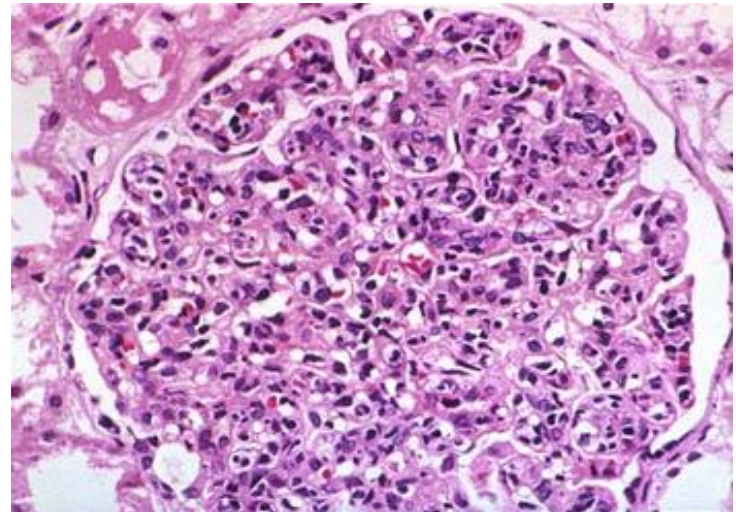
# Graviditetens inverkan på SLE

## Skov

- i ca 13-65%
- oklart om ökning pga graviditet
- skovfrekvens mest påverkad av sjukdomsaktivitet innan graviditet och förändring av medicineringen innan/under graviditet
- karaktär av skov liknar skov innan graviditet
- kan komma under hela graviditeten men något oftare under tredje trimestern

# Graviditetens inverkan på SLE nefrit

- Oförändrad njurfunktion 60-70 %
- Övergående försämring 25-30 %
- Permanent försämring 5-10 %



# Prekonceptionell rådgivning (till alla kvinnor med SLE?)

- Njurengagemang – njurfunktion?
- Blodtryck?
- Andra riskfaktorer?
  - samtidig APS, anti-SSA, (anti-SSB)
- Är sjukdomen under kontroll?
  - Optimera (men avbryt inte) medicinering





# Första läkarbesök Spec-MVC

- Tidig datering (v 11-13)
- Kontrollera att relevanta prover är tagna
- Kontrollera medicinerna (Hydroxyklorokin?)
- Sätt in ASA 75 mg/d (till v 36)
- Trombosprofylax ges på samma indikationer som vanligt
- Förlopp av tidigare graviditeter?

# Labprover vid (tidig) SLE-graviditet

- SR före, CRP under graviditet
- Ds-DNA-Ak
- Komplement (C3 C4 C3d C1q)
- Grad av albuminuri, kreatinin(clearance)
- Urinsediment
- SSA/Ro-Ak, SSB/La-Ak
- Kardiolipin-Ak,  $\beta_2$ -GP1 Ak,
- lupus antikoagulans



# Graviditetsövervakning - SLE

- Blodtryck och u-sticka varje månad till v 24, varannan v till v 34, varje v från v 34
- Riktat ultraljud om steroidbehandling
- Kontroll blodprover var 4:e-6:e vecka
- Om SSA/SSB-ak → övervakning av foster v 16-24
- Tillväxtultraljud och flöde från v 24 (där även notch) var 4:e v

# Tätare kontroller

- Antifosfolipidsyndrom
- Hypertoni
- Njurpåverkan



# Förlossning och BB-tid

- Eftersträva spontan vaginal förlossning i fullgången tid
- Skärpt observans på blödning och blodtryck
- Ej tidig hemgång
- Om pos SSA/SSB-ak informera Neo med tanke på neonatal lupus
- Remiss till reumatolog vid hemgång



# Fall; Kvinna 27 år

- **SLE 2006 på bas av penier, hudutslag (fjärilsexanthem) och artrit. ANA+. 2008 även lupusnephrit**
- Behandlad med Plaquenil och lågdossteroider men ”måde sedan så bra att allt sattes ut”.
- Nu gravid i vecka 10. Mår utmärkt

*1. Vill du ta några prover och i så fall vilka?*

*2. Skall vi behandla i detta läge och i så fall med vad?*

# Fall; Kvinna 27 år

- Graviteteten framskrider bra. Plaquenil och Trombyl 75 mg

- **Vecka 36:**

Urinsticka albumin 1+ (150 mg/dygn) erythrocyter 1+.

Blodtryck 120/65

- **Vecka 38:**

Lab: Albuminutsöndring 3.5 g/dygn. I övrig u.a.

Blodtryck 145/90. Mår subjektivt väl.

->Induktion. Sectio p.g.a värksvaghet och stigande laktat.

AS 9/10. 2.3 kg (SGA).

Blodtryck på BB 130/70 – 150/95. Hem utan mediciner.

# Fall; Kvinna 27 år

- Tre veckor postpartum ringer patient reumatologen:
  - ✓ Tilltagande ansikts- och bensvullnad sedan några dagar
  - ✓ Blodtryck 150/90, albuminutsöndring 13 g/dygn
  - ✓ U-sediment 21-50 erythrocyter, korniga cylindrar.
  - ✓ Anti dsDNA titer positiv.
- Läggs in->
- Njurbiopsi: Uttalad och aktiv SLE-nefritbild.
- Insättes Sendoxan samt Prednisolon högdos.



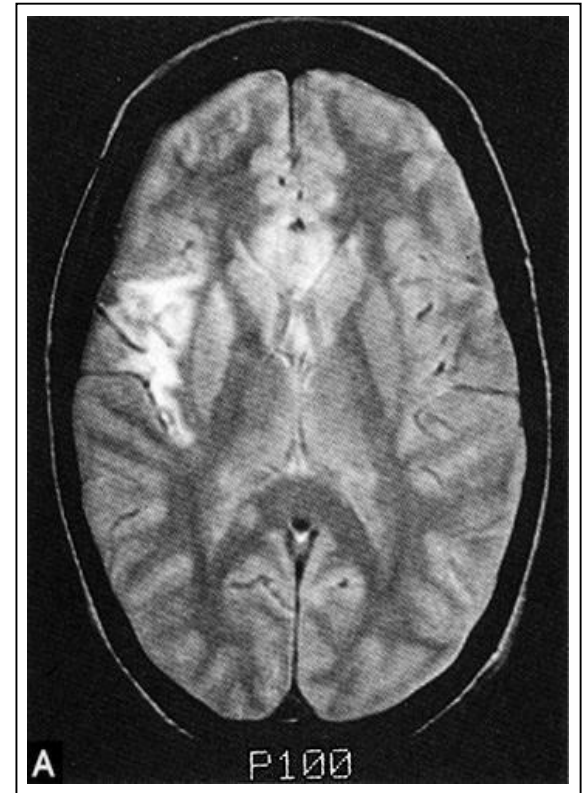
# Aktivering av renal SLE vs. Pre-eklampsi

	Renal SLE	Pre-eklampsi
C3, C4	↓	-
Anti-C1q titer	↑	Negativ
Anti-dsDNA titer	↑	Negativ eller oförändrat
Trombocyter	(↓) eller normal	↓
Lever transaminaser	-	↑
S-urat	-	↑
Proteinuri	Kvarstår efter förlossning	Minskar efter förlossning
Urinsediment	Aktivt	Inaktivt
Hypertension	Närsomhelst	Oftast > graviditetsvecka 20

Dessutom vid lupusnefrit  
-Ofta andra SLE symptom  
Svar på Steroider

# Antifosfolipidsyndrom (APS)

- Är en multisystemisk vaskulopati som manifesteras av tromboemboliska händelser, graviditetskomplikationer och trombocytopeni
- Vanligast hos kvinnor i fertil ålder
- Kan vara isolerat (>50%) eller sekundärt till SLE (20-35%), men även sekundärt till maligniteter, läkemedel, infektioner



# Kliniska kriterier för APS

(minst en av nedanstående)

## Trombotisk APS:

- arteriell eller venös trombossjukdom

## Obstetrisk APS:

- 3 eller flera konsekutiva oförklarade missfall före 10:e v
- minst en intrauterin fosterdöd med ett normalt foster efter 10:e vecka
- minst en prematur förlossning före vecka 34 beroende på preeklampsi eller IUGR med ett annars normalt foster

# Laborkriterier APS

(minst en av nedanstående)

- Lupus antikoagulans positiv
- Kardiolipin-ak IgG och/eller IgM i medel eller hög titer (>40)
- Beta2-glykoprotein-1-ak IgG och/eller IgM i medel eller hög titer (>40)

Två blodprover krävs med minst 12 veckors mellanrum

# Försämrat graviditetsutfall vid fosfolipidantikroppar

## möjliga mekanismer

- Komplementaktivering och inflammation
- Direkt effekt på trofoblastceller
- Tromboser i placenta sällan



# APS – pos aPL-ak

Ca 5% av den ”normala” obstetriska populationen har aPL-ak (men ej APS)

- 5-20% av ”friska” patienter med habituella aborter har aPL-ak (obstetriskt APS)

- 40-50% av SLE-pat har aPL-ak, 30% av de har APS

# APS – behandlingsföreslag

## ingen klar evidens hittills

- Trombotisk APS:
  - ej på warfarin > ASA och (högdos)profylax LMWH preconceptionellt och 12v pp
  - på warfarin > ASA och byte till behandlingsdos LMWH vid pos grav-test
- Obstetrisk APS:
  - ASA vid pos grav-test och 12v pp, överväg normaldosprofylax LMWH vid högriskprofil
  - vid tid misslyckad grav med ovan behandling: ASA och normaldosprofylax LMWH preconceptionellt och 12v pp
- aPL-ak utan trombos eller grav-komplikationer:
  - överväg ASA om annan trombosrisk

# Fall; kvinna 28 år

- Tidigare ”frisk”, frånsatt migrän och ångestproblematik
- Gravid vecka 19. Inga tidigare missfall
- 23/12- 2015 kraftiga magsmärtor, läggs in. CRP 65, Lätt förhöjda ASAT/ALAT/ALP. Misstanke gallsten/infektion, sätts in på Claforan. Spontan regress. Skrivs ut.
- Åter in akut 26/12 ASAT/ ALAT cirka 15 +TPK 32. BT 160/90

*Vad kan detta vara ?*

- >Misstänkt HELLP och pat läggs in.



# Fall; kvinna 28 år

- Försämrad med stigande blodtryck 200/110, plockig, konfusion samt fortsatta buksmärtor
- CT buk 30/12 visar små nekroser/ blödningar i leverparenkymet. "Kan stämma med HELLP". Avvikande kontrastuppladdning i placenta
- Reumatologkonsult 30/12: Hudutslag ansikte, thorax
- **Immunologi:**  
Positiv ANA, anti-dsDNA titer 100  
Positivt IgG för kardiolipin och B2 glukoprotein.  
Lupusantikagulans i hög titer.

# Fall; kvinna 28 år

- Misstänkt uppseglande katastrofalt APS (CAPS)

## Behandling

- Medicinsk abort
- Initalt heparindropp därefter Fragmin i behandlingsdos
- Plasmaferes 4 behandlingar
- PAD: Tillväxthämmat foster, inga missbildningar  
Färska mikrotromboser ses i chorionplattans kärl

# Katastrofalt APS (CAPS)



## Kriterier

1. Snabbt påkommen multiorgansvikt ( $\geq 3$  organ)
  2. Histopatologi med småkärlstromboser
  3. APS–prover positiva, ofta höga titrar
- TPK↓, levertransar↑, hemolys (liknar HELLP)
  - Ofta utlösande faktor primärt infektion, men även trauma, operation eller .... graviditet/förlossning.

# Behandling CAPS



## Ingen standardiserad terapi

- IVA, behandla underliggande trigger
- Antikoagulantia
- Hög dos steroider (pulsar 1 gram ggr III)
- Plasmaferes, Immunoglobuliner
- Immunosuppression (om samtidigt SLE-skov)

.....Dålig prognos:

30-50 % maternell dödlighet

50 % foster/barnadödlighet..

# När måste vi avråda?



- Pulmonell hypertension-  
(systoliskt pulmonellt tryck  $> 50$  mm Hg)
- Systemsjukdomar med pågående inre organengagemang såsom SLE nefrit (kreatinin  $>250-300$ )
- Antifosfolipidsyndrom med tidigare svåra obstetriska komplikationer (katastrofalt APS)
- Pågående aktivitet vid storkärlevaskulit / aortaaneurysm
- Tidigare svår preeklampsi (obstetrisk indikation)

# Fall: Pojke 3 dagar gammal

- Kvinna med ledgångsreumatism (RA)
- Normal förlossning
- Nyfödd pojke utvecklar utslag över hela kroppen, leverpåverkan och TPK ↓

- *Vad har hänt?*



# Neonatal lupus

maternellt överförda anti SSA/SSB

## Klinisk bild

- Rash 15-20%
- Anemi, trombocyto-/leukopeni 20%
- Leverpåverkan 20%

Regress inom 6-8 månader

- Fetalt/kongenitalt AV-block 2-5%  
(av anti-Ro52/SSA positiva kvinnor)

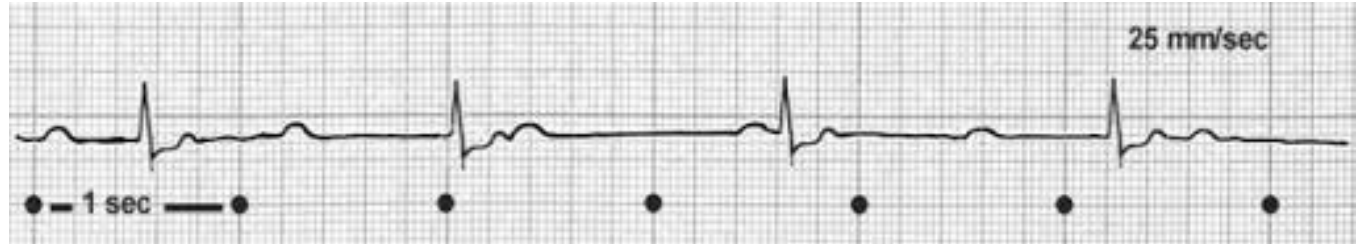
....Men om tidigare barn med neonatal  
lupus eller AV-block är risken 12-17 %



Friedman DM. Circulation 2008;117:485-493

Friedman DM. Am J Cardiol 2009;103:1102-1106

# Fetalt/Kongenitalt hjärtblock



**Åtgärd:** Fetal ekokardiografi cirka v 18-24?

## Konsekvenser för fostret om AV-block III

- 20-30 % av de med AV-block III dör *in utero*
- Även hög morbiditet
  - 60 % *pacemaker*
  - 10 % *utvecklar kardiomyopati*



# Åtgärder/ Behandling

- Immunoglobulin: 0 effekt
- Fluorinerade steroider: Dexametason/Betametason-motverkar progress till komplett hjärtblock, evidens?

Pike JJ, et al. Circulation 2011

- Hydroxyklorokin-profylax: risk ↓ Odds Ratio = 0.2 (signifikant)

Tunks RD et al. Am J Obstet Gynecol 2013, Izmirly PM et al. Circulation 2012

# RA – Reumatoid Artrit

- Polyartrit ffa i små leder
- Systemisk inflammation (CRP, SR)
- Debut 40-60 år ( + insjuknandepuckel postpartum)



# RA och graviditet



- Färre än man tidigare trott går i remission
  - ✓ Cirka 50 % av patienterna förbättras
  - ✓ Max 15-25 % går i remission
- 90 % har aktiv sjukdomen 3 månader postpartum

# RA och graviditet



- Graviditetsutfall generellt:
  - ✓ Intrauterin tillväxthämning Relativ risk (RR) 2.2
  - ✓ För tidig födsel RR 2.2
  - ✓ Pre-eklampsi RR 1.4-2.2
- Ökad sjukdomsaktivitet → sämre graviditetsutfall

de Man et al. PARA study 2008

Norgaard et al. Journal of Internal Medicine 2010

# Hur behandla de som behöver det?



# Graviditet-NSAID



- I sen graviditet
  - slutning av ductus arteriosus ( efter v 31)
  - njurpåverkan (oligohydramnios)
- **Omdebatterat** : I tidig graviditet eventuellt ökad risk kongenitala hjärtfel?
  - NSAID RR 1.2 (CI 95% 1.0-1.6)
  - Ibuprofen RR 1.1 ( CI 95% 1.0-2.5)
  - Naproxen RR 1.7 ( CI 95% 1.1-2.5)

Källan et al. *Reprod Toxicol* 2003

Ofori et al. *Birth Def res Part B* 2006
- **Men kanske viktigast:** Kan påverka ovulation och implantation.

# Graviditet-steroider






- Möjligen ökad risk för läpp-gomspalt vid exponering i tidig graviditet
- Absolut risk väldigt liten
  - Utan steroider 1/1000 födda barn
  - Med steroider 1.3-3.3 /1000 födda barn [Park-Wyllie et al. Teratology 2000](#)
- Binjurebarkshämning vid >5 mg prednisolon/dag

## Rekommendation:

1.  $\leq 15$  mg/dygn (prednisolon) bedöms riskfritt
2. Tillväxt-UL i senare del av graviditet?
3. Hydrokortison vid långdraget värkarbete, sectio?

# Antireumatika under graviditet

	Rekommendation
Hydroxyklorokin/ Plaquenil 	Enstaka fallrapport ototoxicitet vid höga doser <b>Sätt inte ut Plaquenil hos gravida SLE patienter!</b>
Salazopyrin Imurel/Azatioprin 	Förenligt med graviditet Vid Salazopyrin: Folsyra 2-5 mg/d under hela graviditeten
Methotrexate 	Kontraindicerat. Kända CNS och skelettmissbildningar. <b>Absolut risk ca 5 %</b>  Avsluta behandlingen $\geq 3$ mån innan planerad graviditet Folsyra 2-5 mg/d genom hela graviditeten



# TNF-hämmare och graviditet

- Mer än 2500 fall publicerade  
(adalimumab, etanercept och infliximab)
- Framförallt inflammatorisk tarmsjukdom samt exponering i  
tidig graviditet
- Inga övertygade data tydande på teratogena skador men...
- ...enstaka studier har signalerat ökad förekomst  
Schoendorfer C et al. Br J Clin Pharmacol. 2015  
Bröms et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016

# TNF-hämmare och graviditet

## Svensk rekommendation:

- Om möjligt avsluta behandling vid påvisad graviditet.
- Vid måttlig/hög sjukdomsaktivitet kan behandling fortsätta men avsluta före graviditetsvecka 30.
- Vid ***stark klinisk indikation*** kan fortsatt behandling med Certolizumab *övervägas* genom hela graviditet.
- Undvik levande vacciner till barnet första 7 levnadsmånaderna

# Läkemedelsbehandling under graviditet

- Janusinfo

<http://www.janusinfo.se>

- SRFs riktlinjer

<http://www.svenskreumatologi.se>



- Översiktsartiklar

-Ostensen M. Nat Rev Rheumatol 2009

-EULAR points/anti-rheumatic drugs during pregnancy Göttestam Skorpen et al. Ann Rheum Dis 2016

Tack!  
Frågor?

