

Systemisk lupus erythematosus og graviditet

Karen Schreiber^{1,2}, Jacob Alexander Lykke³, Henriette Svarre Nielsen⁴ & Søren Jacobsen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Klinik for Højt Specialiseret Reumatologi, Videnscenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet
- 2) Centre for Thrombosis, St Thomas' Hospital, London, England
- 3) Obstetrisk Klinik Y, Rigshospitalet
- 4) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V03160166

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun systemisk sygdom, hvori der indgår komplekse mekanismer, herunder immunkompleksmedieret inflammation med tilhørende vævsskade. SLE kan debutere i alle aldersgrupper, men rammer dog hyppigst kvinder i den fertile alder. Disse kvinder blev indtil for få årtier siden helt frarådet graviditet, men ny interesse for forskning i disse tilstande har nedsat forekomsten af graviditetskomplikationer betydeligt over de seneste 50 år; fra ca. 40% i 1960'erne til mindre end 15% i de senere år [1]. Omend de fleste kvinder med SLE i dag har ukomplicerede graviditeter med en succesrate på ca. 90% [1], er nogle graviditeter forbundet med forskellige risici for både mor og barn, hvorfor SLE-graviditeter generelt klassificeres som risikograviditeter.

Graviditet hos kvinder med SLE kan føre til øget sygdomsaktivitet, men omvendt kan sygdomsaktivitet også medføre graviditetskomplikationer [2].

Komplikationerne kan være direkte relateret til moderens antistoffer eller til placentale dysfunktion; ved graviditet hos kvinder med SLE er der således en højere risiko for præeklamsi på 14-23% og føtal væksthæmning på 20-30%, og disse komplikationer er forbundet med en højere risiko for præterm fødsel på 20-30% [3, 4]. Desuden er specifikke autoantistoffer, nyre- og lungeinvolvering samt fremskreden organskade forbundet med andre komplikationer i graviditeten [2, 5].

Der er for tiden stort internationalt fokus på graviditet hos kvinder med SLE. En ny guideline til klinisk brug baseret på en systematisk gennemgang af brugen af lægemidler hos gravide og ammende kvinder med SLE og andre reumatologiske sygdomme er netop blevet publiceret [6, 7]. Desuden har en arbejdsgruppe under European League against Rheumatism præsenteret deres behandlingsvejledninger for kvinder med SLE og antifosfolipidsyndrom (APS) i graviditeten [8], og American College of Rheumatology har publiceret deres resume af »Reproductive Health Summit«, der omfatter behandlingen af infertilitet, graviditet og amning hos kvinder med autoimmune sygdomme [9]. Vi gennemgår her nogle af de overordnede temaer og betoner vigtigheden af det multidisciplinære samarbejde.

PLANLÆGNING OG OVERVÅGNING AF GRAVIDITETEN

Planlægning og overvågning af graviditeten spiller en afgørende rolle: Kvinden bør informeres om det forestående forløb, den medicinske behandling skal mulig-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Graviditet hos kvinder med systemisk lupus erythematosus kan være forbundet med forskellige risici for både mor og barn; de hyppigste komplikationer er recidiverende sygdomsaktivitet, graviditetstab, præeklamsi, præmatur fødsel og intrauterin væksthæmning.
- ▶ Behandlingen bør tilpasses både før og under graviditeten, således at sygdommen holdes i ro med farmaka, som er forenelige med graviditeten.
- ▶ Graviditet hos denne patientgruppe bør planlægges og følges af multidisciplinært team med input fra reumatologer med interesse for obstetrisk medicin og obstetrikere med interesse for autoimmune sygdomme.

vis tilpasses, som anført nedenfor, og kvinden bør tilbydes ideelt opfølgning hver 4.-6. uge gennem hele graviditeten [10]. Pga. den øgede risiko for obstetriske komplikationer planlægges overvågningen under graviditeten i samarbejde med obstetrikere. Dette kræver et multidisciplinært team bestående af reumatologer med interesse for obstetrisk medicin og obstetrikere med interesse for autoimmune sygdomme [11].

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Mange kvinder med SLE vil være i behandling med flere forskellige farmaka før graviditeten, hvoraf nogle kan være kontraindicerede under en graviditet. Acetylsalicylsyre, hydroxychloroquin (HCQ), glukokortikosteroider, azathioprin og ciclosporin kan anvendes før og under en graviditet samt ved amning. Især HCQ spiller en vigtig rolle for forebyggelsen af opblussen af SLE, er påvist at kunne reducere graviditetskomplikationer og er det foretrukne immunmodulerende middel for gravide kvinder med autoimmun sygdom [6, 7].

Methotrexat, mycophenolatmofetil og cyclophosphamid er alle teratogene, og behandling med disse midler bør afvikles mindst tre måneder inden, patienten planlægger en graviditet. Brugen af nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) i tredje trimester er omdiskuteret, men man overvejer at bruge dem frem til uge 30 af graviditeten [6, 7].

Nogle kvinder med SLE vil desuden være i behandling for hypertension inden graviditeten, og andre vil få behov for det under graviditeten. I begge situationer kan det være udfordrende at regulere blodtrykket.

Angiotensinkonverterende enzymhæmmere og angiotensin II-antagonister er kontraindicerede under en graviditet, men alternativer som methyldopa, labetalol og nifedipin kan anvendes [12].

FERTILITET

Fertiliteten er som udgangspunkt ikke påvirket hos kvinder med SLE, men i nogle tilfælde kan infertilitet ses hos kvinder, der har været i behandling med høje kumulerede doser af cyclophosphamid. Risikoen for cyclophosphamidinduceret infertilitet øges desuden med kvindens alder [13]. NSAID er påvist at kunne inducere sekundær reversibel infertilitet [14]. Fertilitetsbehandling af kvinder med SLE kan være kompliceret, da hormonbehandling kan medføre øget sygdomsaktivitet og tromboser hos kvinder med antifosfolipidantistoffer (aPL) [10]. Overvejelser om fertilitetsbehandling er derfor også et element i den multidisciplinære planlægningsfase.

SYGDOMSAKTIVITET

Som anført ovenfor kan graviditet i sig selv føre til en øget sygdomsaktivitet hos moderen både under graviditeten og umiddelbart efter i barselsperioden; risikoen for komplikationer synes at være mindst, når kvinden har været i remission i mindst seks måneder [2], ligesom det er vigtigt at bevare remission under graviditeten (Figur 1).

Relaps af SLE-sygdomsaktivitet (*flare*) under graviditeten er forbundet med en øget risiko for præterm fødsel, og aktiv lupusnefritis (LN) øger den føtale mortalitet betydeligt [5]. Det har været diskuteret, om graviditet øger risikoen for større aktivitet i grundsygdommen [15, 16]. I tidligere studier har man angivet risikoen for sygdomsaktivitet under og et år efter en graviditet til at være 30-50%, og risikoen for SLE-*flares* var op til syv gange højere under en graviditet, hvis kvinden havde sygdomsaktivitet et halvt år før graviditeten. Det største nye prospektive studie med gravide kvinder med underliggende SLE i remission, viste, at under 3% af kvinderne oplevede et sygdoms-*flare* i andet og tredje trimester. Dette er meget lavere end tidligere publicerede tal, hvilket understreger vigtigheden af graviditetsplanlægning, som anført ovenfor [17].

SLE-*flares* kræver aktiv behandling både før og under en graviditet: Steroidbehandling kan derfor være velindiceret. Behandlingen af et SLE-*flare* bør generelt skræddersys til den enkelte patient, da behandlingen afhænger af sygdomsmanifestationerne og deres intensitet. *Flares*, som involverer hud og serøse hinder (serositter), kan behandles med NSAID, HCQ eller glukokortikoider i lavest mulig dosis [10]. Involvering af nyrerne eller centralnervesystemet kræver langt mere aggressiv behandling, som f.eks. højdosissteroidbehandling, undertiden som intravenøs pulsterapi.

Generelt anbefales det at begynde med immunsupprimerende behandling så tidligt som muligt, da effekten indtræder med en vis latens [18].

LUPUSNEFRITIS

LN er pga. en øget risiko for intrauterin fosterdød en betydelig risikofaktor hos kvinder, som planlægger at blive gravide [19]. Kvinder med tidligere LN har en tendens til at føde for tidligt [20]. Især for kvinder med LN er planlægningsfasen væsentlig, da omstilling af både immunsuppressiv og antihypertensiv behandling kan være nødvendig med sigte på vedvarende remission både før og under graviditeten. Prædiktorer for graviditetskomplikationer er: 1) aktiv LN tidligt i graviditeten, 2) reduceret nyrefunktion med S-kreatininværdier > 100 mikromol/l, 3) signifikant proteinuri > 0,5 g/24 timer og 4) forhøjet blodtryk [21]. En gennemgang af graviditetsudfald i relation til kvindens grad af kronisk nyresygdom viste, at kvinder med LN har en større risiko for graviditetskomplikationer end kvinder uden LN, selvom graden af nyrefunktionsnedsættelse var ens. *Moroni et al* har beskrevet graviditetstab hos halvdelen af de gravide kvinder med en kreatininværdi > 106 mikromol/l stigende til 60% ved S-kreatininværdier over 133 mikromol/l [22].

Kvinder med nefrotisk syndrom har en øget risiko for at få trombose, og det anbefales derfor, at disse kvinder behandles med aspirin, uafhængigt af deres aPL-status. I de seneste britiske NICE-guidelines anbefales det desuden, at alle kvinder med kronisk nyresygdom behandles med aspirin under en graviditet [23]. En tæt monitorering af nyrefunktionen hos disse kvin-

 FIGUR 1

Behandling af kvinder med systemisk lupus erythematosus (SLE) gennem en graviditet beror på fem vigtige grundprincipper: 1) Patienten skal informeres om risici forbundet med graviditeten (såsom risiko for SLE-*flare* under og efter graviditeten, antistofstatus, risici for komplikationer under graviditeten), 2) behandlingsjustering skal foretages i god tid før graviditeten for at sikre vedvarende remission, 3) de bedste graviditetsresultater opnås, hvis SLE har været i remission i minimum seks måneder, 4) SLE-*flares* kræver tidlig og aktiv intervention, og 5) SLE-graviditeter klassificeres som højrisikograviditeter og kræver et multidisciplinært samarbejde efter internationale standarder.



Patient-information	Behandlingsjustering	SLE-remission & planlægning af graviditeten	Aktiv og tidlig intervention	Multi-disciplinær opfølgning
---------------------	----------------------	---	------------------------------	------------------------------

TABEL 1

Differentialdiagnostiske overvejelser ved stigende proteinuri hos gravide kvinder med systemisk lupus erythematosus [18].

	Præeklamsi	Lupusnephritis	Fysiologiske ændringer
Blodtryk	Stigende/højt	Stigende/højt	Normalt
Blodpladekoncentration	Normal/lav	Normal/lav	Normal
Serum-C3- og -C4-koncentrationer	Ingen ændring	Lave	Normale
dsDNA-antistofkoncentration	Ingen ændring	Stigende	Ingen ændring
Serumuratkoncentration	Normal/stigende	Normal	Normal
Serumkreatininkoncentration	Normal/stigende	Normal/stigende	Normal
Hæmaturi	Ikke til stede	Til stede	Ikke til stede
Aktivt urinsediment	Ikke til stede	Til stede	Ikke til stede
SLE-aktivitet	Ikke til stede	Til stede	Ikke til stede

dsDNA = *double-stranded DNA*; SLE = systemisk lupus erythematosus.

der er derfor afgørende og bør inkludere monitorering af kreatininniveau og anti-*double stranded DNA* (dsDNA)-titre, komplementniveauer og urinundersøgelse.

At differentiere SLE-recidiv fra graviditetsrelaterede fysiologiske forandringer eller aktiv LN kan være udfordrende, specielt fordi tilstandene kan sameksistere. Ved kliniske symptomer på sygdomsaktivitet, signifikant proteinuri, stigende dsDNA-titre, lavt eller et fald > 25% i C3 og C4 samt aktivt urinsediment vil det være sandsynligt, at der foreligger sygdomsaktivitet med nyreinvolvering (**Tabel 1**).

Da præeklamsi generelt diagnosticeres på grund af hypertension og proteinuri, kan differentialdiagnostikken til LN være vanskelig. I disse tilfælde kan stigende plasmaniveauer af urat og levertransaminaser samt inaktivt urinsediment være til hjælp. En nyrebiopsi kan i sjældne tilfælde overvejes. Behandlingen af LN vil i så fald oftest være højdosisglukokortikosteroider [10]. Den kliniske opfølgning af sådanne patienter bør ske i et dedikeret samarbejde mellem reumatologer, obstetrikere og nefrologer.

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM

SLE er associeret med APS, som defineres ved trombose og/eller graviditetskomplikation(er) samt tilstedeværelse af medium til høj titer af aPL-antistoffer ved mindst to målinger med mindst 12 ugers mellemrum [24]. Omkring halvdelen af alle patienter med SLE har aPL-antistoffer, og heraf vil omtrent halvdelen på et tidspunkt få trombose eller obstetriske komplikationer. Behandlingen af aPL-positive kvinder varierer mellem centrene, men er stort set altid baseret på behandling med aspirin og/eller heparin [25]. En mere detaljeret gennemgang af behandlingen af aPL-positive kvinder og kvinder med APS kan læses andetsteds [26].

HCQ har vist sig at have en gunstig effekt på gravi-

ditetsudfald hos kvinder med aPL-antistoffer eller APS, og et internationalt randomiseret multicenterstudie vil forhåbentligt give svar på, om HCQ-behandling hos gravide med aPL vil forbedre deres graviditetsforløb [27].

NEONATAL LUPUS

Neonatal lupus er associeret med anti-Ro (SSA)- og anti-La (SSB)-antistoffer, som under graviditeten transporteres aktivt over placenta. Antistofferne er ikke kun associeret til SLE, men også til andre autoimmune sygdomme. Manifestationerne ved neonatal lupus kan være erytematøse hudforandringer, leverpåvirkning, hæmatologiske penier og/eller kongenit hjerteblok. Sidstnævnte komplikation er ikke reversibel, og forekommer ved ca. 2,5% af graviditeterne. Kongenit hjerteblok er associeret med en høj fosterdødelighed på over 20%, og halvdelen af børnene har brug for en pacemaker. Tilstanden opstår mellem 18. og 30. graviditetsuge, og det er derfor af afgørende betydning, at disse kvinder følges tæt med UL-skanninger. Kongenit hjerteblok hos fosteret kan forsøges behandlet med intravenøst givet dexamethason [28]. Intravenøst givet immunglobulin har været foreslået, men i studier har man hidtil ikke påvist en forebyggende effekt [29]. Dog har HCQ også vist sig lovende ved denne tilstand hos mødre med anti-SSA- og anti-SSB-antistoffer [30] og et *open-label*, fase II, klinisk studie er for tiden i inklusionsfasen for at evaluere, om HCQ forebygger udviklingen af denne alvorlige hjerteskaade.

KONKLUSION

Graviditet ses i stigende grad hos kvinder med SLE og forløber oftest godt, men sygdomsaktivitet før og under graviditeten er forbundet med en dårlig prognose for graviditeten. De vigtigste komplikationer er recidiverende sygdomsaktivitet, graviditetstab, præeklamsi, præmatur fødsel og intrauterin væksthæmning.

Kvinder med SSA-/SSB-antistoffer bør følges tæt i hele graviditeten med UL-skanninger af hjertet fra gestationsuge 16. HCQ har formentlig en rolle i forebyggelsen af immunmedieret kongenit hjerteblok. Planlagte randomiserede studier skal afklare HCQ's lovende virkning hos kvinder med SLE og underliggende aPL/APS. For at sikre optimal opfølgning af disse patienter bør gravide patienter med SLE følges i et specialiseret samarbejde mellem reumatologer og obstetrikere med mulighed for tæt assistance fra specialer og ekspertområder som nefrologi og koagulation.

SUMMARY

Karen Schreiber, Jacob Alexander Lykke, Henriette Svarre Nielsen & Søren Jacobsen:

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

Ugeskr Læger 2016;178:V03160166

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease which most often affects women of childbearing age. Pregnancy is therefore an important issue for the patient and the responsible physician. Pregnancy outcomes in women with SLE has improved significantly over the latest decades, and current research initiatives aim towards further improvement. Pregnant women with SLE are still considered being at various levels of risk. In order to achieve the best possible outcomes for mother and child, joint care in specialised multidisciplinary teams including rheumatologists and obstetricians is recommended.

KORRESPONDANCE: Søren Jacobsen. E-mail: sj@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne ICME-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709-12.
- Kwok LW, Tam LS, Zhu T et al. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:829-36.
- Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:899-907.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127 e1-6.
- Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:1-13.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 10. jan 2016 (e-pub ahead of print).
- Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 10. jan 2016 (e-pub ahead of print).
- Andreoli LBG, Agmon-Levin N. 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 the antiphospholipid syndrome. *Rom, EULAR* 2015;OP0086.
- Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:313-25.
- Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:227-35.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG* 2011;118(suppl 1):1-203.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119:396-407.
- Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf* 2002;25:545-51.
- Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1392-7.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:153-63.
- Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:685-94.
- Oviasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991;1:19-25.
- Bramham K, Hunt BJ, Bewley S et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011;38:1906-13.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271-83.
- Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89-94.
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/cg107 (7. juli 2016).
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002859.
- Schreiber K, Lykke JA, Langhoff-Roos J et al. Antofosfolipidsyndrom og graviditet. *Ugeskr Læger* 2016;178:V09150730.
- Schreiber KSS, Breen K, Jacobsen S et al. HYPATIA - a prospective randomised controlled trial of Hydroxychloroquine versus placebo during Pregnancy in women with Antiphospholipid Antibodies. *ISTH* 2015;PO045-MON.
- Buyon JP, Waltuck J, Kleinman C et al. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995;4:116-21.
- Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-46.
- Izmirly PM, Llanos C, Le PU et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827-30.