



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Amming og behandling av multippel sklerose

KRONIKK

ØIVIND TORKILDSEN

oivind.fredvik.grytten.torkildsen@helse-bergen.no

Øivind Torkildsen er professor og seksjonsleder for Nevroseksjonen, Universitetet i Bergen, overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og medlem av referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar og forskningsstøtte fra Biogen, Roche, Novartis, Merck og Sanofi.

BRIT ELLEN RØD

Brit Ellen Rød er lege i spesialisering i nevrologi ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og stipendiat ved Universitetet i Bergen.

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

LARS BØ

Lars Bø er overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, professor ved Universitetet i Bergen og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Merck og honorar for arbeid som sakkyndig fra Synthon.

STIG WERGELAND

Stig Wergeland er medisinsk leder av Nasjonalt MS-register, overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Biogen, Novartis og Sanofi.

TRYGVE HOLMØY

Trygve Holmøy er seksjonsoverlege ved Nevrologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, professor ved Universitetet i Oslo og leder for referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

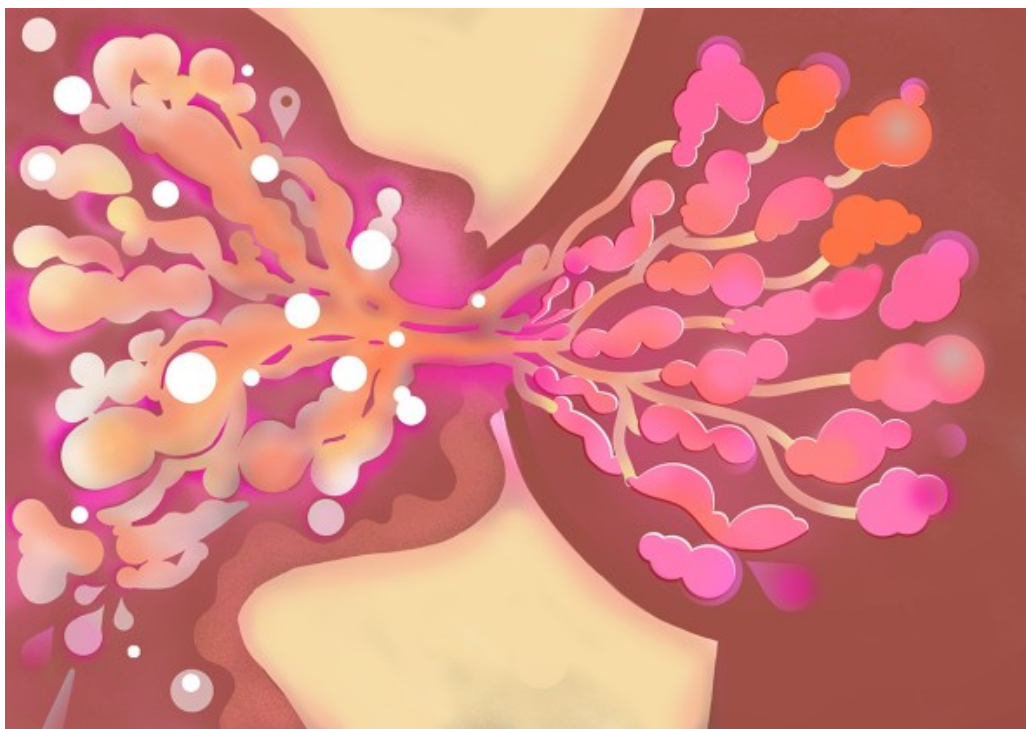
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar og forskningsstøtte fra Biogen, Roche, Novartis, Merck og Sanofi. Han sitter i fagrådet til MS-forbundet og i Legemiddelinnkjøps spesialistgruppe for multippel sklerose.

KJELL-MORTEN MYHR

Kjell-Morten Myhr er professor ved Universitetet i Bergen og overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus. Han er senterleder for Neuro-SysMed – forskningssenter for klinisk behandling av alvorlige sykdommer i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Biogen, Genzyme, Merck, Novartis og Roche og har deltatt i behandlingsstudier organisert av Biogen, Merck, Novartis og Roche. Han er med i MS-forbundets fagråd og Sykehusinnkjøps MS-spesialistgruppe og er leder i arbeidsgruppen som utarbeidet Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk og behandling av multipel sklerose.

Behandling med monoklonale antistoffer er effektivt ved multipel sklerose, og antistoffene går i liten grad over i morsmelk. Selv om de godkjente preparatomtalene fraråder amming under medikamentell behandling, er amming forenlig med bruk av flere av de mest effektive MS-medisinene.



Illustrasjon: Isabel Albertos

I 2016 publiserte vi en oversiktsartikkel om behandling av multipel sklerose (MS) ved graviditet og amming (1). Amming gir mange helsefordeler for mor og barn og er assosiert med lavere risiko for postpartumattakker hos kvinner som har multipel sklerose (2). Postpartumperioden er samtidig en høyrisikoperiode for nye MS-attakk (3). Det er derfor viktig å komme raskt i gang med behandling.

I preparatomtaler i Felleskatalogen frarådes amming for de mest brukte MS-medisinene, inkludert monoklonale antistoffer. Dette har skapt et dilemma, der pasienter har måttet velge mellom enten å avstå fra amming og starte behandling eller å amme og utsette oppstart av behandling, med økt risiko for invalidiserende MS-attakker. I studier som omhandler overføring av legemidler til morsmelk er det vanlig å oppgi barnets relative dose. Det vil si dosen barnet får i seg via morsmelk i forhold til mors dose, justert for mors og barns kroppsvekt. En relativ dose på under 2 % anses som minimal, og man pleier å godta relative doser på opptil 10 % (4). Når man vurderer om amming er trygt, må man imidlertid også vurdere legemidlets toksisitet. For noen få legemidler, som for eksempel cytostatika, vil man ikke akseptere selv en minimal dose til barnet (4).

«Pasienter har måttet velge mellom enten å avstå fra amming og starte behandling eller å amme og utsette oppstart av behandling»

De siste årene har det kommet nye legemidler og ny kunnskap om amming ved bruk av biologiske legemidler. Vi gir her en oppdatering og vår anbefaling om behandling hos ammende kvinner med multippel sklerose.

Injeksjonspreparater

Glatirameracetat og interferon- β er store molekyler som denatureres i gastrointestinalkanalen. Disse har derfor tradisjonelt vært regnet som de tryggeste MS-medikamentene å bruke under ammeperioden (1). Nye sikkerhets- og oppfølgingsdata fra barn bekrefter at amming er trygt under behandling med disse preparatene (5).

Lavmolekylære medikamenter i tablettform

Sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer (fingolimod, siponimod, ozanimod) og teriflunomid passerer sannsynligvis over i morsmelken og kan absorberes fra barnets mage-tarm-kanal. Vi fraråder fortsatt bruk av disse under amming. For dimetylfumarat viste nylig data fra to pasienter svært lave konsentrasjoner av den aktive metabolitten i morsmelk, tilsvarende 0,019 % og 0,007 % av mors dose (6). Dette tyder på at amming sannsynligvis er trygt, men datagrunnlaget er likevel for lite til å anbefale dette.

Kladribin har svært langvarig farmakodynamisk effekt på immunsystemet, og behandlingen kan som oftest forskyves og dermed tilpasses ammingen. Medikamentet har kort halveringstid, og data fra en enkeltkasuistikk viste målbare konsentrasjoner i morsmelk kun like etter avsluttet behandling (7). Ettersom kladribin er lipofilt og eksponering kan ha potensielt skadelige effekter for det diende barnet, anbefaler vi i tråd med preparatomtalen å ikke amme de første syv dagene etter avsluttet behandling.

Monoklonale antistoffer

RITUKSIMAB

Rituksimab er et cytotoksisk antistoff som dreper sirkulerende B-celler. På grunn av god effekt og lav pris brukes rituksimab hyppig mot multippel sklerose. En kohortstudie viser at rituksimabkonsentrasjonen i morsmelk er svært lav, og dosen barnet eksponeres for via morsmelk er bare omkring 0,08 % av dosen mor får (8). Vi har nylig publisert en pasientserie med seks kvinner med atakpreget multippel sklerose (9) som hadde lignende konsentrasjoner i morsmelken, og det var ikke målbare nivåer av rituksimab i serum hos barna (< 0,01 $\mu\text{g/mL}$). Nivået av B-celler var normalt hos alle barna. Dette tyder på minimal overgang til morsmelk og at rituksimab ikke tas opp av det diende barnet.

OKRELIZUMAB OG OFATUMUMAB

Både okrelizumab og ofatumumab er humaniserte antistoffer som i likhet med rituksimab dreper B-celler. Det er sannsynlig at disse har samme lave overgang til morsmelk og serum hos det diende barnet som rituksimab. Det foreligger imidlertid ikke publiserte data knyttet til amming på disse medisinene.

NATALIZUMAB

En nylig publisert artikkel viste at konsentrasjonen av natalizumab i morsmelk hos åtte pasienter var lav og at dosen barna eksponeres for via morsmelk var 0,04 % av mors dose (10). Det foreligger ikke data på nivået i serum hos barnet som dier, men det er sannsynlig

at natalizumab på samme måte som rituksimab brytes ned i barnets mage-tarm-kanal og ikke tas opp.

ALEMTUZUMAB

Det foreligger ikke publiserte data på alemtuzumab gitt under ammeperioden. Basert på kunnskapen man har om andre monoklonale antistoffer er sannsynligvis overgangen til morsmelk liten. Ettersom preparatet gir svært langvarig effekt på immunsystemet, er behandling i ammeperioden sjelden nødvendig.

Attakkbehandling

MS-attakker behandles typisk med høydose steroider. Vi har tidligere advart mot steroidbehandling hos ammende kvinner (1). Nyere studier har imidlertid vist at overgangen til morsmelk er lav, og barnet eksponeres bare for 0,50 % av dosen mor mottar (11). Vi mener derfor at det nå foreligger dokumentasjon som tilsier at det trygt å behandle attakker med steroider også i ammeperioden. For å redusere konsentrasjonen ytterligere kan moren vente med å amme til det har gått 2–4 timer etter inntak.

Våre anbefalinger

De siste årene har det skjedd en betydelig utvikling av kunnskapen vår om amming og medikamentell MS-behandling i ammeperioden, særlig for de monoklonale antistoffene. Vi vet at det foregår lite overføring av monoklonale antistoffer til morsmelk, grunnet deres høye molekylvekt (omkring 145 000 dalton), og det meste denatureres i mage-tarm-kanalen hos spedbarna. Det er videre liten eller ingen absorpsjon av antistoffer gjennom barnets mukosa (12). Som en hovedregel mener vi at det foreligger nok dokumentasjon til å anbefale at amming er trygt hos kvinner som behandles med monoklonale antistoffer. Paradoksalt nok er dokumentasjonen for bruk i ammeperioden bedre for rituksimab, som brukes mot multippel sklerose utenfor godkjent indikasjon, enn for preparatene med markedsføringstillatelse. De eldre preparatene glatirameracetat og interferoner er også trygge, men langt mindre potente.

«Som en hovedregel mener vi at det foreligger nok dokumentasjon til å anbefale at amming er trygt hos kvinner som behandles med monoklonale antistoffer»

Råmelk, som dannes de første dagene etter fødsel, har en annen sammensetning enn moden morsmelk (9). Ettersom data for amming stort sett er fra perioden etter 14 dager etter fødsel, anbefaler vi de fleste ammende mødre å vente med oppstart av MS-behandlingen til etter denne perioden. Premature barn kan ha større opptak og dårligere utskillelse av medisiner enn andre nyfødte, noe som kan gjøre at man hos noen bør vente lenger enn 14 dager.

De ulike MS-medisinene har svært ulik varighet av behandlingseffekt. Kladrinin, alemtuzumab og til en viss grad rituksimab og okrelizumab har svært lang farmakodynamisk effekt. For disse medisinene er det relativt enkelt å tilpasse ammingen til behandlingen.

Natalizumab og sflingosin-1-fosfatreseptormodulatorer har en mer kortvarig effekt og er assosiert med oppblussing av sykdomsaktivitet etter seponering. Særlig gravide som seponerte disse medisinene før eller under graviditeten, er utsatt for alvorlige attakker i postpartumperioden (13). På bakgrunn av dette anbefaler vi kvinner som før svangerskapet ble behandlet med en sflingosin-1-fosfatreseptormodulator, å skifte behandling til et monoklonalt antistoff dersom de ønsker å amme.

REFERENCES

1. Holmøy T, Torkildsen Ø. Familieplanlegging, graviditet og amming ved multipel sklerose. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1726–9. [PubMed][CrossRef]
2. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 327–38. [PubMed][CrossRef]
3. Anderson A, Krysko KM, Rutatangwa A et al. Clinical and Radiologic Disease Activity in Pregnancy and Postpartum in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e959. [PubMed][CrossRef]
4. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Legemiddelbruk ved amming. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 1089–93. [PubMed][CrossRef]
5. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e757. [PubMed][CrossRef]
6. Ciplea AI, Datta P, Rewers-Felkins K et al. Dimethyl fumarate transfer into human milk. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13. doi: 10.1177/1756286420968414. [PubMed][CrossRef]
7. Datta P, Ciplea AI, Rewers-Felkins K et al. Cladribine transfer into human milk: A case report. *Mult Scler* 2021; 27: 799–801. [PubMed][CrossRef]
8. Krysko KM, LaHue SC, Anderson A et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 7: e637. [PubMed][CrossRef]
9. Rød BE, Torkildsen Ø, Myhr KM et al. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; jnnp-2022-329545. [PubMed][CrossRef]
10. Proschmann U, Haase R, Inojosa H et al. Drug and Neurofilament Levels in Serum and Breastmilk of Women With Multiple Sclerosis Exposed to Natalizumab During Pregnancy and Lactation. *Front Immunol* 2021; 12: 715195. [PubMed][CrossRef]
11. Zengin Karahan S, Boz C, Terzi M et al. Methylprednisolone Concentrations in Breast Milk and Serum of Patients with Multiple Sclerosis Treated with IV Pulse Methylprednisolone. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 197: 106118. [PubMed][CrossRef]
12. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients* 2011; 3: 442–74. [PubMed][CrossRef]
13. Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14. doi: 10.1177/17562864211051012. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 24. oktober 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0529

Mottatt 19.8.2022, første revisjon innsendt 5.9.2022, godkjent 7.9.2022.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. november 2022.