

Graviditet, inflammatorisk tarmsygdom og behandling med ustekinumab (Stelara®)

Af Mette Julsgaard, 1. reservelæge Ph.d., Lever-, Mave- & Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital

Colitis-Crohn Foreningen har i 2021 støttet et forskningsprojekt på medicinsk afdeling for Lever- Mave- & Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, med 59.000 kroner. Forskningsprojektet skal belyse omsætningen af det biologiske lægemiddel ustekinumab i den gravide, overførslen af ustekinumab fra mor til barn under graviditeten, samt hvor lang tid det tager før medicinen ikke længere kan måles i barnet. Projektet skal endvidere se på barnets udvikling og infektionsrisiko, samt overførslen af ustekinumab til modermælk. Omsætningen af ustekinumab under graviditet sammenholdt med, når man ikke er gravid, vil også blive belyst. Det samlede mål for projektet er at danne basis for bedre rådgivning og behandling af gravide kvinder med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD).

Baggrund

Inflammatoriske sygdomme som kroniske tarmbetændelser (IBD), leddegigt, og psoriasis berører mere end 100.000 danskere. Kvinder med kronisk sygdom fravælger hyppigere at stifte familie end kvinder uden en inflammatorisk sygdom, ofte pga. frygten for, at sygdommen og den medicinske behandling forringer muligheden for at opnå og gennemføre graviditet, og få et raskt barn. Flere af kvindernes bekymringerne kan vi imødekomme ved grundig rådgivning og planlægning af familieforøgelsen - men det kræver, at vi véd, hvad vi taler om, og at vores råd hviler på erfaring og evidens.

Ro i sygdommen før og under graviditeten er en af de vigtigste faktorer for at svangerskabet forløber bedst muligt. For at opnå ro i sygdommen vil op mod 2/3 danske kvinder med IBD have behov for medicinsk behandling før og under graviditet. Det betyder, at mange kvinder vil have et graviditetsønske samtidig med, at de er i behandling med biologisk medicin, f.eks. ustekinumab – og som følge deraf vil de forståeligt nok have spørgsmål til konsekvenserne af denne behandling.

Når en kvinde behandles med et lægemiddel igennem sin graviditet, ligger det hende naturligtvis på sinde hvordan behandlingen administreres. 'Er behandlingen nødvendig?' 'Kan der skrues ned uden at min sygdom blusser op?' 'Kan medicinen fremprovokere en abort? Eller give mit barn misdannelser?'

Vores undersøgelser sigter imod at kunne vejlede kvinden og give hende klare svar.

Ustekinumab hæmmer en specifik del af immunforsvaret, som er overaktivt ved IBD. Lægemidlet benyttes i stigende grad, når tarmsygdommen ikke kan bringes i ro vha. anden mere velkendt medicinsk behandling. Under graviditeten kommer ustekinumab over i barnet via mor-barn blodcirkulationen i navlestrengen. Varigheden af ustekinumab-behandling under graviditet tilrettelægges efter at moderens tarmsygdom så vidt muligt holdes i ro, for at sikre et normalt graviditetsforløb. Når den gravide kvinde på ustekinumab får holdt sin sygdom i ro, er der gode nyheder; kvinder der behandles med ustekinumab under graviditeten føder børn til termin, og fødselsvægten på børnene ligner fødselsvægten på børn af raske mødre. Der er ikke set en højere forekomst af hverken misdannelser eller spontane aborter end vi ser i baggrundsbefolkningen.

Efter fødslen vil kvinden vil selvsagt også tænke på om behandlingen får konsekvenser for barnet på længere sigt. 'Er medicinen blevet overført til mit barn?' 'Er barnets immunforsvar påvirket?' 'Kan barnet i så fald følge det danske vaccinationsprogram?' 'Kan jeg amme sit barn med god samvittighed?' Det ønskes 90% af danske kvinder med Crohn eller colitis ulcerosa nemlig at gøre, og hvorvidt modermælken så indeholder ustekinumab er derfor af yderste relevans.

For at kunne svare kvinden på disse relevante spørgsmål mangler vi viden.

Vi véd, at graviditet nogen gange påvirker omsætningen af et lægemiddel. Nogen gange forårsager graviditeten at lægemidlet udskilles hurtigere, dvs. der bliver mindre medicin til aktivt at virke i kroppen. I andre situationer udskilles lægemidlet langsommere, dvs. der bliver mere medicin i kroppen. I de fleste situationer påvirker graviditeten dog slet ikke kroppens omsætning af et lægemiddel, og hvilket et af scenarierne der gælder ustekinumab ved vi endnu ikke. Ved at få indsigt i ustekinumab-omsætning under graviditet, vil man kunne tilrettelægge behandlingen med ustekinumab under graviditet endnu bedre.

Med hensyn til overførslen af ustekinumab fra mor til barn blev vi klogere i starten af 2021, hvor et amerikansk studie med 7 kvinder, som fik ustekinumab under graviditeten, viste målelige koncentrationer af ustekinumab i både mor og barn på fødselstidspunktet. Så når den gravide kvinde behandles med ustekinumab vil en del af lægemidlet altså overføres direkte til hendes barn, som fødes med ustekinumab i kroppen. Hvordan udskillelsen af lægemidlet efterfølgende forløber hos spædbarnet ved vi dog meget lidt om. Viden herom er vigtig, da der ikke må være nogen målelig koncentration af ustekinumab i børnene, når de skal have den første levende svækkede vaccine som led i det danske børnevaccinationsprogram. Dette skyldes, at ustekinumab hæmmer immunforsvaret, og børnene kan derfor potentielt blive syge af en levende svækket vaccine. Den første levende svækkede vaccine, der gives via det danske børnevaccinationsprogram, er mæslinger-fåresyge-røde hunde (MFR), når barnet er 15 måneder.

Hvordan børnene udvikler sig efter fødslen vil vi også gerne kunne svare kvinderne på. Ved børn, hvor moderen har fået andre typer af biologisk medicin (influximab, adalimumab eller vedolizumab) under graviditeten har vi fundet helt normal udvikling – børnene følger deres milepæle, og kan pludre, stå og gå til samme tid som børn af ubehandlede mødre. Vi antager, at denne positive melding også kan gives hos børn udsat for ustekinumab under graviditeten, men det skal vi naturligvis også have belyst.

Foreløbige resultater

Ustekinumab koncentrationer ved fødslen og udskillelse i børnene

Indtil videre deltager 32 gravide kvinder i studiet. Der har været 3 (9%) spontane aborter i 1. trimester, hvilket er helt normalt. Graviditetsuge for fødsel, børnenes vægt og risiko for misdannelser svarer til børn af mødre som ikke har Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Otte kvinder er fortsat gravide. Blandt de 20 mor-barn, hvor der foreligger ustekinumab-målinger fra fødslen, fandt vi at koncentrationen af ustekinumab var højere i børnene end mødrene. Dette er forventeligt, da barnet først rigtig begynder at udskille ustekinumab, når det er blevet født. Antal uger fra sidste behandling under graviditet til fødsel havde betydning for koncentrationen på fødselstidspunktet, dvs. jo længere tid der gik, desto lavere var koncentrationen på fødselstidspunktet. Størstedelen af børnene har fået taget blodprøver hver 3. måned mhp. at bestemme, hvornår der ikke længere var

en målelig koncentration af ustekinumab. Analyserne viste, at børnene var hurtige til at udskille ustekinumab. Indtil videre har der kun været ét barn med en meget lav målelig ustekinumab koncentration ved 6 måneders alderen. Børnene trives og udvikler sig normalt, og deres immunforsvar er helt klar til at modtage den første levende svækkede vaccine når de fylder 15 måneder. Så børn af mødre som har fået biologisk medicin under graviditeten må meget gerne følge det danske børnevaccinations program.

Ustekinumab og amning

Det er sikkert at amme samtidig med, at man får behandling med ustekinumab. Fem kvinder lavede mælkeprøver to gange dagligt i op til 14 dage og fik løbende taget blodprøver i denne periode. Analyserne viste, at den målelige koncentration af ustekinumab i modermælk var utrolig lille – under 1 % af koncentrationen i kvindernes blod. Dette er langt under den internationale grænse for hvad man anser for acceptabelt at udsætte barnet for, svt. 10 % for lægemidler. Derudover er ustekinumab ikke designet til at blive optaget via mave-tarm kanalen. De danske resultater stemmer overens med to lignende studier fra hhv. USA og Israel.

Aktuel og fremtidig forskning

Vi rekrutterer fortsat gravide kvinder på ustekinumab til projektet. Kontakt gerne din mave-tarm læge, hvis du ønsker at høre mere om studiet. Din læge er altid velkommen til at kontakte mig vedrørende projektet.

Der vil altid være nye og vigtige spørgsmål, hvor vi har brug for forskning for at kunne give de bedste svar. Det er en stor hjælp for forskningen, at danske patienter med Crohn's sygdom eller colitis ulcerosa generelt gerne deltager i diverse forskningsprojekter, hvad enten det drejer sig om at følge et behandlingsforløb, om der skal tages prøver til forskning, eller om det gælder behandling med ny medicin. Tusind tak for det.

Patientinformation omkring graviditet

Dansk selskab for lever- og tarmsygdomme (DSGH) har udgivet en patientinformation vedr. graviditet, medicinsk behandling og inflammatorisk tarmsygdom:

<https://www.dsgb.dk/index.php/guidelines/patient-information/ibd-medicinsk-behandling-v-graviditet-og-amning>