

MS og barnsburður: Sjúkdómsvirkni og útkoma meðgöngu og fæðingar

*Bryndís Björk Bergþórsdóttir¹ læknanemi

*Rebekka Lísa Þórhallsdóttir¹ læknanemi

Þóra Steingrímsdóttir^{1,2} læknir

Haukur Hjaltason^{1,3} læknir

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²kvennadeild, ³taugadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Rebekka Lísa Þórhallsdóttir, rebekkalisa1@gmail.com

*Höfundar lögðu báðir jafnmikið til greinarinnar.

Inngangur

MS (*multiple sclerosis*) er langvinnur bólgusjúkdómur sem herjar á miðtaugakerfið og einkennist af bólgufrumuiferð, eyðingu mýelínslíðurs og fækkun taugasíma. Áætlað er að MS hrjái um 2,3 milljónir manna um heim allan en algengi er breytilegt milli landa.¹ Tíðnin er há á Íslandi; algengið var 167/100.000 í desember 2007.² Klínísk einkenni endurspegla líffærafræðilega staðsetningu bólgubletta í miðtaugakerfinu en ekki valda þó allir bólgublettir einkennum. Sjúkdómurinn kemur oftast fram í köstum taugakerfiseinkennum.^{1,3,4}

Áður fyrr voru konur með MS lattar til þess að ganga með börn vegna gruns um neikvæð áhrif meðgöngu á sjúkdóm móðurinnar og slæm afdrif barnanna.⁵ Viðhorf til barneigna kvenna með MS er að breytast og nú virðist sem fæðingum þeirra fjölgi.⁶ Þar sem sjúkdómurinn greinist helst hjá konum á barneignaráldri er mikilvægt að þekking liggi fyrir um afdrif þessa hóps á meðgöngu og í fæðingu. Flest bendir til þess að lítil áhætta fylgi meðgöngu og fæðingu þessara kvenna en nokkurt misræmi hefur þó einkennt niðurstöður rannsókna.^{1,7}

Nú er nokkuð vel staðfest að MS-köstum fækkar á meðgöngu, sérstaklega á síðasta þriðjungi (*trimester*) og að tíðni þeirra eykst á fyrstu mánuðum eftir fæðingu. Í evrópskri fjölþjóðarannsókn, PRIMIS (Pregnancy In Multiple Sclerosis)⁸ 1998 var fyrst sýnt fram á þessar breytingar í sjúkdómsvirkni MS í kringum barnsburð og hafa fleiri rannsóknir síðari tíma stutt þær niðurstöður.^{9,10} Áhrif

ÁGRIP

INNGANGUR

MS (*multiple sclerosis*) er langvinnur bólgusjúkdómur í miðtaugakerfi sem einkennist af köstum, einkum hjá ungu fólki, konum frekar en körlum. Meðgöngu- og fæðingarsaga íslenskra kvenna með MS hefur ekki verið rannsökuð áður. Markmið rannsóknarinnar var tvíþætt, annars vegar að skoða sjúkdómamynd MS á meðgöngu og fyrstu mánuðum eftir fæðingu og hins vegar að kanna útkomu meðgöngu og fæðingar kvenna með MS og bera saman við hóp kvenna sem ekki hafa greinst með MS eða annan langvinnan sjúkdóm.

EFNIVÍÐUR OG AÐFERÐIR

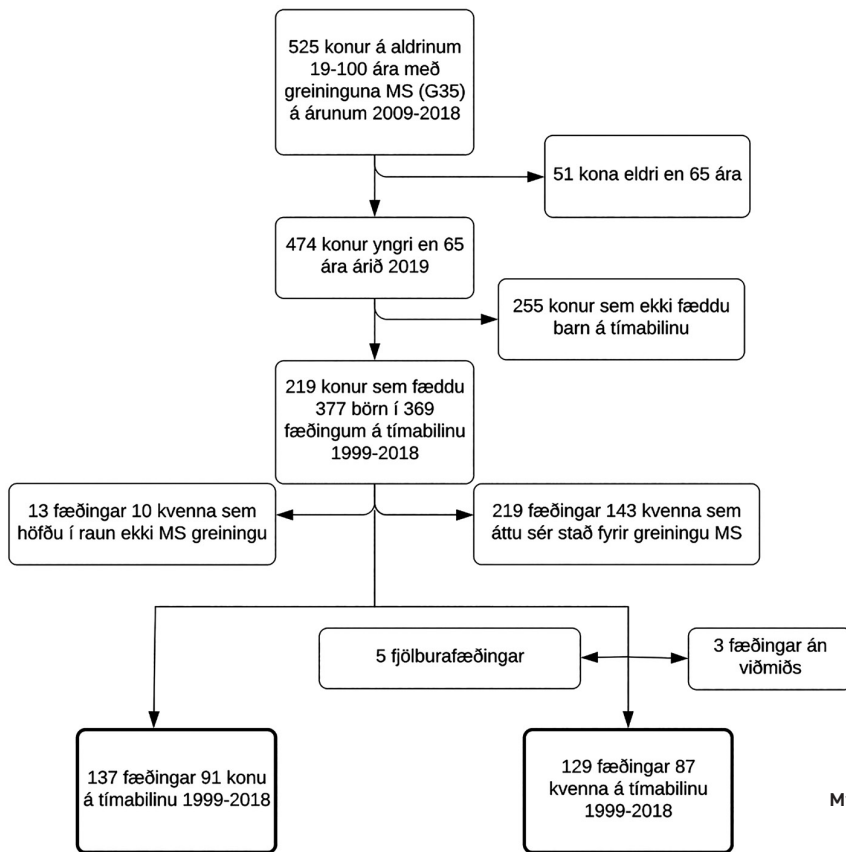
Afturskyggn rannsókn á gögnum úr sjúkraskrá Landspítala og Fæðingaskráningu Embættis landlæknis sem náði til kvenna með greininguna MS (ICD-10: G35) á árunum 2009-2018 og fæðinga þeirra á tímabilinu 1999-2018, alls 91 konu og 137 fæðinga.

NIÐURSTÖÐUR

Köstum fækkaði á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu miðað við árið fyrir þungun. Rúmlega helmingur kvennanna var á fyrirbyggjandi lyfjameðferð fyrir meðgöngu og hættu þær allar meðferðinni um eða fyrir getnað. Konur með MS fæddu oftast með keisaraskurði án fæðingar-sóttar. Meðgöngulengd kvenna með MS var sambærileg við samanturðarhóp þegar sótt hófst sjálfkrafa. Ekki var munur á fjölda léttbura eða þungbura milli hópa. Apgar-stigun var sambærileg milli hópa.

ÁLYKTUN

Við teljum að rannsókn okkar endurspeglar vel meðgöngu- og fæðingarsögu kvenna með MS á Íslandi og að niðurstöður sýni að þær skeri sig lítt úr almennu þýði. Niðurstöður okkar samrýmast erlendum rannsóknum um lægri kastatíðni á meðgöngu en munurinn er þó sá að í okkar rannsókn eru þau áhrif bundin við fyrsta og annan þriðjung meðgöngu.



Mynd 1. Flæðirit yfir val rannsóknarþýðis.

brjóstagjafir á tíðni kasta eru þó umdeild; í sumum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verndandi áhrif brjóstagjafar,¹¹ en í öðrum reyndist hún hvorki veita vernd né auka áhættu.¹²

Miklar framfarir hafa orðið í fyrirbyggjandi meðferð (*disease modifying treatment*) við MS frá því fyrstu lyfin voru tekin í notkun fyrir um 25 árum. Almenna reglan er að þeim hefur ekki verið beitt á meðgöngu eða með brjóstgjöf.^{5,13} Samtök breskra taugalækna gáfu nýverið út leiðarvísi þar sem fram kemur að nauðsynlegt sé að veita og meta þá áhættu og ávinning sem felst í lyfjameðferð á meðgöngu en að hún komi til greina í sumum tilvikum.¹⁴

Meðgöngu- og fæðingarsaga íslenskra kvenna með MS hefur ekki verið rannsökuð áður. Markmið rannsóknarinnar var tvíþætt, annars vegar að skoða sjúkdómsmynd MS á meðgöngu og fyrstu mánuðum eftir fæðingu og hins vegar að kanna útkomu meðgöngu og fæðingar kvenna með MS og bera saman við hóp kvenna sem ekki hafa greinst með MS eða annan langvinnan sjúkdóm.

Efni og aðferðir

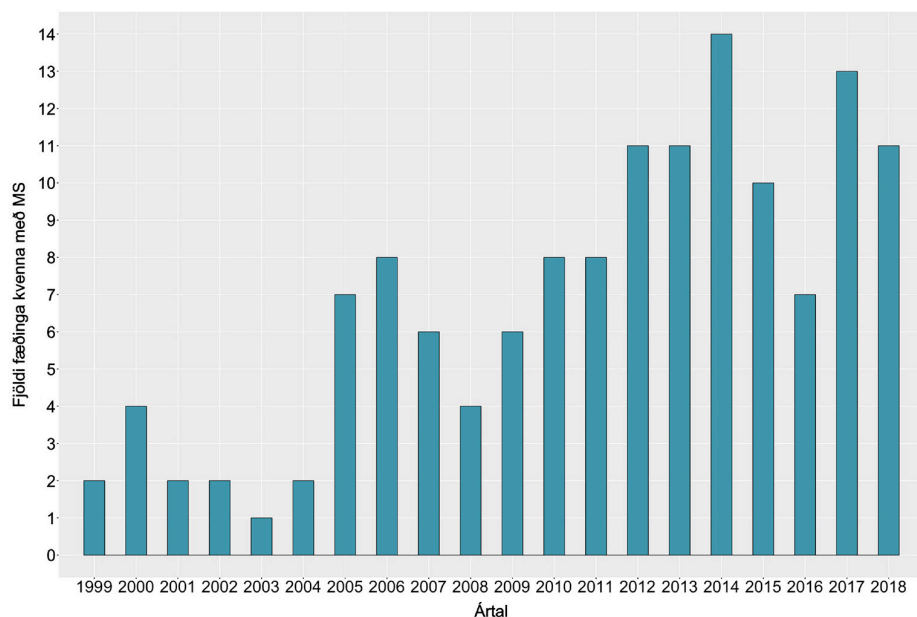
Rannsóknin náði til kvenna með greininguna MS (ICD-10: G35) í sjúkraskrárkerfi Landspítala á árunum 2009-2018 og fæðinga þeirra á tímabilinu 1999-2018 eftir greiningu sjúkdómsins, alls 137 fæðinga hjá 91 konu. Útilokaðar voru konur eldri en 65 ára og fæðingar sem áttu sér stað fyrir greiningu sjúkdómsins. Þegar rannsóknarhópurinn var borinn saman við viðmiðunarhóp voru fjölburafæðingar einnig útilokaðar og fæðingar þar sem ekki fundust viðeigandi viðmið. Samanstóð sá undirhópur af 87 konum með MS sem höfðu fætt 129 börn í jafnmörgum fæðingum (mynd 1).

Upplýsingum var safnað úr sjúkraskrár Landspítala og Fæðingaskrá Embættis landlæknis. Skoðaður var aldur við greiningu og fæðingu, svo hægt væri að útiloka þær fæðingar sem

áttu sér stað fyrir MS-greiningu. Kastatíðni var skráð árið fyrir meðgöngu, á þremur þriðjungum meðgöngu og fyrsta hálfu árið eftir fæðingu. Einungis voru talin þau köst sem voru skilgreind sem slík af taugalækni. Hefð er fyrir því að meðgöngu sé skipt í þrjá mislanga þriðjunga og var ákveðið að halda þeirri tímalengd þegar kastatíðni var borin saman milli þriðjunga. Fyrsti þriðjungur er 12 vikur, annar er 16 vikur og sá þriðji er yfirleitt 12 vikur, ef miðað er við 40 vikna meðgöngu. Skráð var lyfjameðferð móður fyrir og á meðgöngu og eftir fæðingu, hvenær henni var hætt og hvenær hún hófst aftur eftir fæðingu (innan 6 mánaða). Tímalengd brjóstagjafar var skráð í heilum vikum.

Í Fæðingaskrá Embættis landlæknis fengust gögn um meðgöngur og fæðingar kvenanna og börn þeirra. Eftirfarandi breytur voru notaðar til samanburðar á rannsóknarhóp og viðmiðunarhóp: Aldur móður, bæri (*parity*), kyn barns, fjöldi forskoðana, meðgöngulengd samkvæmt ómun, upphaf fæðingar, fæðingarþyngd nýbura og Apgar-stig við 5 mínútna aldur. Allar ICD (International Classification of Diseases) og NCSP (Nomesco Classification of Surgical Procedures) greiningar móður á meðgöngu og í fæðingu fengust sömuleiðis frá Fæðingaskránni og voru kóðarnir nýttir til þess að skilgreina eftirfarandi breytur til samanburðar: Inngrip vegna fósturstreitu, barnabik í legvatni, áhaldafæðing, valkeisaraskurður, bráðakeisaraskurður, lengt 1. stig fæðingar, lengt 2. stig fæðingar, mænurótardeyfing (*epidural anesthesia*) og mænudeyfing (*spinal anesthesia*).

Viðmiðunarhópur (n=129) fékkst með því að para eina fæðingu, fyrir hverja fæðingu í rannsóknarhópnum (n=129), sem átti sér stað næst á eftir í tíma hjá móður af sama bæri og á svipuðum aldri (+/- 1 ár). Mæður sem höfðu aðrar ICD-10 greiningar en þær sem tilheyrðu flokki O (þungun, barnsburður og sængurlega) og Z (þættir sem hafa áhrif á heilbrigðisástand og samskipti við heilbrigðisþjónustu) í Fæðingaskrá voru útilokaðar úr samanburði.



Mynd 2. Fjöldi fæðinga kvenna með MS á ári (1999-2018).

Tafla I. Kastatiðni árið fyrir meðgöngu, á meðgöngu og eftir fæðingu.

	Tími (vikur)	Heildarfjöldi kasta	Meðalfjöldi kasta á ári	Tíðnihlutfall – IRR (95% ÖB)	p-gildi
Árið fyrir meðgöngu	52	60	0,438	1,00	---
Meðganga	40	25	0,237	0,54 (0,34-0,86)	0,01
– Fyrsti þriðjungur	12	5	0,158	0,36 (0,15-0,90)	0,029
– Annar þriðjungur	16	9	0,214	0,49 (0,24-0,98)	0,044
– Þriðji þriðjungur	12	11	0,348	0,79 (0,42-1,51)	0,483
Eftir fæðingu	26	40	0,584	1,33 (0,89-1,99)	0,159

arhópnum. Með þeim hætti var ætlunin að útiloka mæður sem höfðu langvinna sjúkdóma. Af sömu ástæðu voru konur sem höfðu greiningarnar O10.0 (fyrirverandi háþrýstingur), O24.0 (fyrirverandi sykursýki) og O11 (meðgöngueitrun ofan á langvinnan háþrýsting) útilokaðar úr samanburðarhópnum. Þessar útilokanir voru ekki gerðar í rannsóknarhópnum.

Tölfræðiúrvinnsla fór fram í forritinu R. Kastatiðni var skoðuð með Poisson-meðaltölum með almennri línulegri aðhvarfsgreiningu. Kastatiðnin fyrir hvert tímabil var umreiknuð í kastatiðni á ári svo hægt væri að bera hana saman milli mismunandi tímabila, þar sem þau voru mismög. Við samanburð á flokkabreytum var kí-kvaðrat- eða Fisher-próf notað. Við samanburð á lengd brjóstagjafar, meðgöngulengd, Apgar og fæðingarþyngd var ýmist notað t-próf eða Wilcoxon-próf. Tvíkosta aðhvarfsgreining var notuð til þess að reikna gagnlíkindahlutfall (*odds ratio*, OR) við samanburð á rannsóknar- og viðmiðunarhóp. Til þess að koma í veg fyrir gruggunaráhrif var leiðrétt fyrir meðgöngueitrun, meðgöngusykursýki og meðgönguháþrýstingi þegar OR var reiknað fyrir fyrirburafæðingu, keisaraskurð og framköllun fæðingar. Við samanburð á fæðingarþyngd milli hópa var leiðrétt fyrir meðgöngulengd. Línuleg aðhvarfsgreining var notuð til leiðréttingar. Notast var við 95% öryggisbil (ÖB) og tölfræðileg marktækni miðaðist við $p < 0,05$.

Fyrir lágu leyfi Vísindasiðanefndar (VSNb2019010038/03.01), Persónuverndar (2019010098PS), Embættis landlæknis (1901171/5.6.1/gkg) og vísindarannsóknarnefndar Landspítala (16).

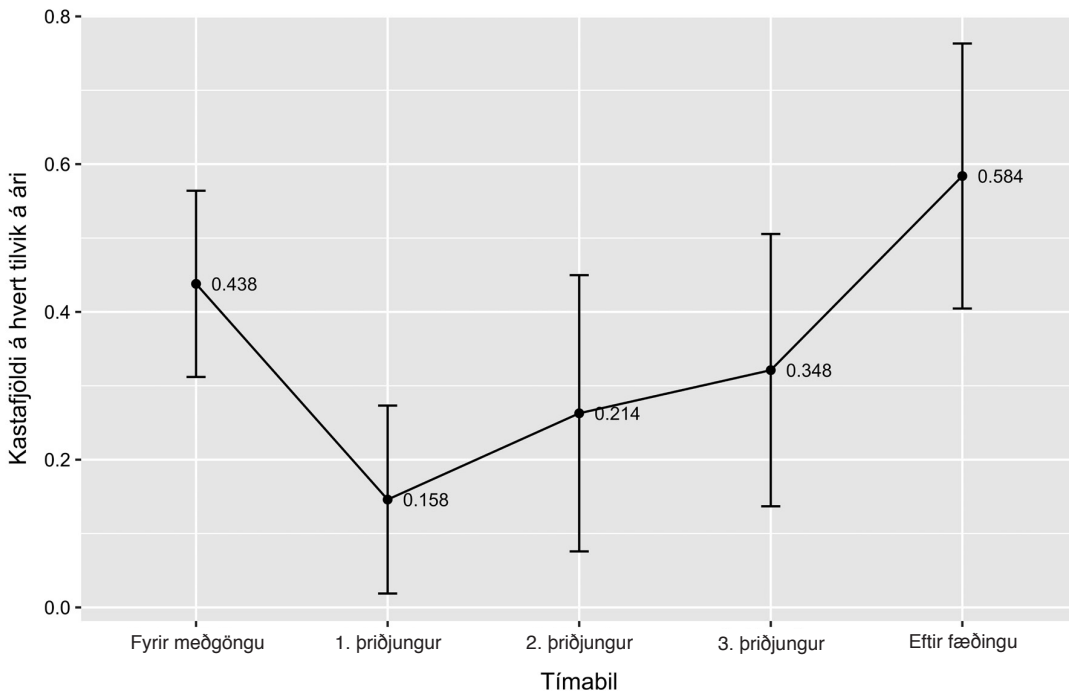
Niðurstöður

Kastatiðni, lyfjameðferð og brjóstagjöf

Rannsóknarhópurinn taldi 91 konu sem fæddu 142 börn í 137 fæðingum; þar af voru 5 tvíburafæðingar og ein andvana fæðing. Meðalaldur kvennanna við greiningu MS-sjúkdóms var 25 ár og meðalaldur við fæðingu var 31,3 ár. Mynd 2 sýnir dreifingu á fjölda fæðinga kvennanna yfir tímabilið. Flestar voru fæðingarnar árið 2014, 14 talsins (10,2%). Árið 2003 reyndust fæðingar kvenna með MS vera færstar; aðeins ein fæðing (0,7%).

Í töflu I má sjá kastatiðni eftir tímabilum. Kastatiðnin var hæst hálfu árið eftir fæðingu og lægst á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar. Á meðgöngu í heild sinni var kastatiðni lægri en árið fyrir meðgöngu ($p=0,01$). Ekki var breyting á tíðni kasta á síðasta þriðjungi meðgöngu ($p=0,483$) eða fyrsta hálfu árið eftir fæðingu ($p=0,159$) miðað við árið fyrir meðgöngu. Á mynd 3 má sjá hvernig kastatiðni á ári breyttist á meðgöngu og eftir fæðingu, miðað við árið fyrir þungun.

Í rúmlega helmingi tilfella (51,1%) var móðir á fyrirbyggjandi



Mynd 3. Tíðni kasta á ári á hverja fæðingu árið fyrir meðgöngu, á meðgöngu og hálfu árið eftir fæðingu. Kastafjöldi á hverju tímabili er umreiknaður í tíðni á ári.

Tafla II. Lyfjameðferð fyrir meðgöngu. Fjöldi (%).

	Fjöldi, n=137 (%)
Engin lyfjameðferð	67 (48.9)
Lyfjameðferð	70 (51.1)
- Interferón beta (Avonex, Betaferon, Rebif)	27 (19.7)
- Natalízúmab (Tysabri)	21 (15.3)
- Glatíramerasetat (Copaxone)	9 (6.6)
- Dímetýlfúmarat (Tecfidera)	8 (5.8)
- Fingolimod (Gilenya)	2 (1.5)
- Rítúximab (Mabthera)	2 (1.5)
- Regluleg steragjöf	2 (1.5)
- Teriftúnómíð (Aubagio)	0 (0)

lyfjameðferð fyrir meðgöngu. Allar konur hættu þeirri meðferð fyrir meðgönguna eða við greiningu þungunar. Yfir 90% kvennanna sem voru á lyfjameðferð voru á eftirtöldum lyfjum: interferón beta, natalízúmab, glatíramerasetat, dímetýlfúmarat (tafla II). Í 7 meðgöngum fékk móðir sterameðferð.

Í 76 tilvikum (55,5%) var tímalengd brjóstgjafar skráð í sjúkraskrá. Í 14 þeirra varði brjóstgjöf skemur en í viku. Meðaltímalengd skráðrar brjóstgjafar var 13,3 vikur. Móðir hætti brjóstgjöf áður en fyrirbyggjandi lyfjameðferð hófst eftir fæðingu í öllum tilvikum, nema einu. Í þeim hópi þar sem tímalengd brjóstgjafar var þekkt var hlutfall þeirra sem hófu lyfjameðferð eftir fæðingu rúmlega tvöfalt miðað við þann hóp þar sem tímalengd var ekki þekkt (72,4% á móti 32,8%, $p=0,008$). Eins var um hlutfall þeirra sem fengu kast eftir fæðingu (32,9% á móti 16,4%, $p=0,045$).

Tafla III. Bakgrunnsbreytur fyrir þýði og viðmið. Fjöldi (%).

	MS (n=129)	Samanburðarhópur (n=129)	p-gildi
Fjöldi fæðinga	129	129	1.0
Andvana fæðingar	1 (0.8)	0 (0)	
Aldur mæðra (ár) við fæðingu			0.98
19-22	4 (3.1)	6 (4.7)	
23-27	27 (20.9)	26 (20.2)	
28-32	48 (37.2)	48 (37.2)	
33-37	33 (25.6)	33 (25.6)	
>38	17 (13.2)	16 (12.4)	
Meðalaldur frumbyrja	28.9	28.6	
Bæri			0.80
Fjölbyrja	83 (64.3)	80 (62.0)	
Frumbyrja	46 (35.7)	49 (38.0)	

Útkoma meðgöngu og fæðingar

Í töflu III og IV sést samanburður á breytum hjá rannsóknar- og viðmiðunarhóp. Munur var á upphafi fæðinga milli hópanna ($p=0,03$); konur með MS fóru sjaldnar í sjálfkrafa sótt (51,9% á móti 68,2%, $p<0,01$). Konur með MS fóru oftari í keisaraskurð án fæðingarsóttar (10,1% á móti 3,1%, $p=0,04$). Ekki var munur milli hópanna á fjölda forskoðana á meðgöngu.

Samanburður á miðgildi meðgöngulengdar milli hópa sýndi að meðganga kvenna með MS var ívið styttri (39v5d miðað við 40v1d, $p<0,01$) (tafla IV). Meðganga kvenna með MS var styttri þegar fæðing var framkölluð (39v4d miðað við 40v3d, $p=0,03$) en hvorki þegar sótt hófst sjálfkrafa né við keisaraskurð án fæðingarsóttar.

Munur var á fæðingarþyngd nýbura milli hópa (tafla IV); nýburar kvenna með MS voru léttari (3500g á móti 3720g, $p<0,01$). Munurinn var enn marktækur eftir leiðréttingu fyrir meðgöngulengd ($p=0,025$). Þegar fæðingarþyngd var skipt upp eftir kyni reyndist aðeins munur á fæðingarþyngd drengja milli hópa en ekki stúlkna. Sá þyngdarmunur reyndist ekki marktækur eftir leiðréttingu fyrir meðgöngulengd ($p=0,06$). Ekki var munur á

Tafla IV. Rannsóknarbreytur fyrir þýði og viðmið. Fjöldi (%).

	MS (n=129)	Samanburðarhópur (n=129)	p-gildi
Fjöldi forskoðana á meðgöngu			0,06
<5	1 (0,8)	3 (2,3)	
6-11	75 (57,4)	91 (71,1)	
12-17	53 (41,1)	33 (25,8)	
>18	1 (0,8)	1 (0,8)	
Óskráð	0 (0)	1 (0,8)	
Upphaf fæðingar			0,03
Sjálfkrafa sótt	67 (51,9)	88 (68,2)	<0,01
Framköllun fæðingar	36 (27,9)	25 (19,4)	0,13
Keisaraskurður án fæðingarsóttar	13 (10,1)	4 (3,1)	0,04
Fannst ekki	13 (10,1)	12 (9,3)	1,00
Meðgöngulengd, vikur + dagar			
Allar konur, miðgildi [IQR]	39+5 [38+4;40+3]	40+1 [39+3; 41+1]	<0,01
Sjálfkrafa sótt, miðgildi [IQR]	40+0 [38+4;40+5]	40+0 [39+3; 41+1]	0,06
Framköllun, miðgildi [IQR]	39+4 [38+5; 40+2]	40+3 [39+6; 41+5]	0,03
Keisaraskurður án fæðingarsóttar, meðaltal (sd)	38+5 (0+6)	38+4 (2+1)	0,71
Upphaf fæðingar finnst ekki, meðaltal (sd)	39+5 (1+2)	40+2 (1+0)	0,22
Kyn barns			0,52
Drengur	61 (47,3)	70 (54,3)	
Stúlka	64 (49,6)	55 (42,6)	
Óskráð	4 (3,1)	4 (3,1)	
Fæðingarþyngd grömm, meðaltal (sd)			
Fæðingarþyngd öll börn	3500 (487)	3730 (527)	<0,01
Fæðingarþyngd stúlkur	3400 (460)	3570 (520)	0,062
Fæðingarþyngd drengir	3600 (510)	3850 (510)	0,006
Léttburar (<2500g)			0,6
Já	3 (2,3)	1 (0,8)	
Nei	126 (97,7)	128 (99,2)	
Þungburar (>4500g)			0,09
Já	3 (2,3)	10 (7,8)	
Nei	126 (97,7)	119 (92,2)	
Apgar 5 mínútur, miðgildi (IQR)	10,0 (9,0 ; 10,0)	10,0 (9,0 ; 10,0)	0,53

Fæðingar geta tilheyrt sömu móður hafi hún fætt fleiri en eitt barn. Sd=staðalfrávik. IQR=fjórðungsspönn.

fjölda léttbura eða þungbura milli hópa. Miðgildi Apgar-stiga við 5 mínútna aldur var hið sama í hópunum (tafla IV).

Hlutfallslegan fjölda og gagnlíkindahlutföll (*odds ratio*) fyrir afbrigði í fæðingu má sjá í töflu V og á mynd 4. Konur með MS fóru í valkeisara í 10,1% tilfella en konur í samanburðarhópnum einungis í 2,3% tilfella. Gagnlíkindahlutfall fyrir valkeisara reyndist hátt, bæði fyrir og eftir leiðréttingu (4,70 [1,47-20,91] og 4,88 [1,52-21,80]).

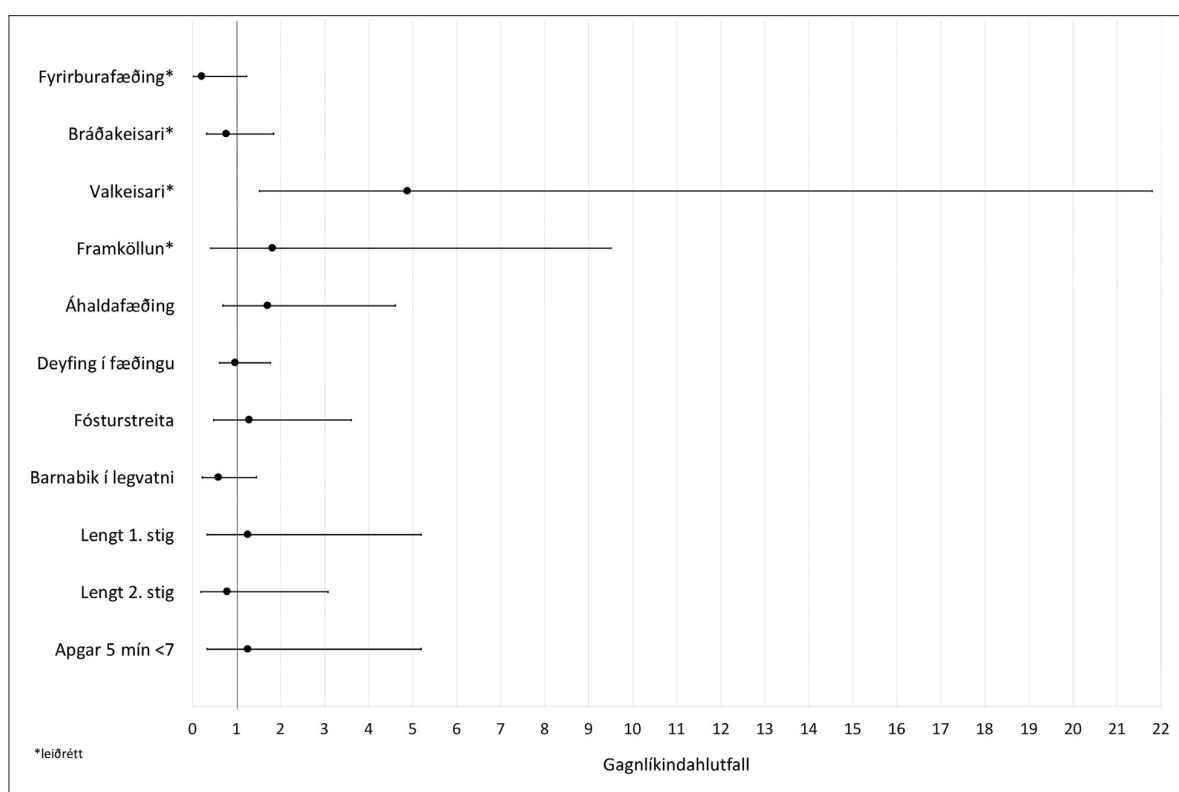
Umræður

Í þessari rannsókn á fæðingasögu íslenskra kvenna með MS á 20 ára tímabili kom fram að köstum fækkaði á meðgöngu mið-

að við árið fyrir þungun. Rúmlega helmingur kvennanna var á fyrirbyggjandi lyfjameðferð fyrir meðgöngu og hættu þær allar meðferðinni um eða fyrir getnað. Upplýsingar um tímalengd brjóstgjafar lágu fyrir í rúmlega helmingi tilfella og varði hún að meðaltali í 13,3 vikur. Lyfjameðferð var fátíðari og kastatíðni minni hjá þeim konum þar sem upplýsingar um brjóstgjöf voru ekki skráðar. Konur með MS fóru sjaldnar í sjálfkrafa sótt en konur í samanburðarhópi. Meðganga var ívið styttri hjá rannsóknarhópnum en ekki var aukin hætta á fyrirburafæðingum. Konur með MS voru líklegri til þess að enda meðgönguna með valkeisara. Ekki var aukin hætta á áhaldafæðingu, lengdri fæðingu, framköllun fæðingar, bráðakeisara, barnabiki í legvatni né á inngripi vegna

Tafla V. Afbrigði í fæðingu: Fjöldi og hlutfallslegur fjöldi (%) og reiknað gagnlíkindahlutfall, óleiðrétt og leiðrétt fyrir meðgöngueitrun, meðgöngusyksýki og meðgönguhábrýstingi.

Afbrigði:	MS hópur, (n=129)	Samánburðarhópur (n=129)	Óleiðrétt gagnlíkindahlutfall	p-gildi	Leiðrétt gagnlíkindahlutfall	p-gildi
Fyrirburafæðing (<37 vikur)	3 (2,3)	5 (3,9)	0,59 (0,12-2,46)	0,47	0,21 (0,02-1,23)	0,10
Keisari	24 (18,6)	16 (12,5)	1,50 (0,80-2,87)	0,21	2,02 (0,43-11,07)	0,38
Bráðakeisari	11 (8,5)	13 (10,1)	0,83 (0,35-1,93)	0,67	0,77 (0,32-1,84)	0,57
Valkeisari	13 (10,1)	3 (2,3)	4,70(1,47-20,91)	0,02	4,88 (1,52-21,80)	0,01
Framkölluð fæðing	36 (27,9)	25 (19,4)	1,44 (0,87-2,42)	0,16	1,82 (0,41-9,51)	0,43
Áhaldafæðing	12 (9,3)	7 (5,4)	1,71 (0,69-4,60)	0,26	-	-
Deyfing í fæðingu	38 (29,5)	39 (30,2)	0,97 (0,61-1,77)	0,91	-	-
Mænudeyfing	13 (10,1)	8 (6,2)	1,69 (0,69-4,42)	0,26	-	-
Mænurótardeyfing	25 (19,4)	31 (24,0)	0,76 (0,42-1,37)	0,37	-	-
Fósturstreita	9 (7,0)	7 (5,4)	1,29 (0,48-3,60)	0,62	-	-
Barnabik í legvatni	8 (6,2)	13 (10,1)	0,59 (0,22-1,45)	0,26	-	-
Lengt 1. stig	5 (3,9)	4 (3,1)	1,26 (0,33-5,19)	0,74	-	-
Lengt 2. stig	4 (3,1)	5 (3,9)	0,79 (0,19-3,07)	0,74	-	-
Lengd meðganga (>42 vikur)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Apgar 5 mín <7	5 (3,9)	4 (3,1)	1,26 (0,33-5,19)	0,74	-	-



Mynd 4. Afbrigði í fæðingu. Myndræn framsetning á reiknuðu gagnlíkindahlutfalli.

fósturstreitum hjá konum með MS miðað við samanburðarhóp. Ekki var sýnt fram á mun á Apgar milli hópa.

Pegar litið er á heildarfjölda fæðinga á ári á tveggja áratuga rannsóknartímabilinu virðist þeim fara fjölgandi. Þessi þróun samrýmist niðurstöðum bandarískrar rannsóknar Houtchens og félaga þar sem tíðni fæðinga kvenna með MS jókst á árunum 2006-2014.⁶ Ein möguleg skýring gæti verið að greiningarskilmerki fyrir MS breyttust á tímabilinu, þröskuldur þess að fá staðfesta greiningu lækkaði¹⁵, það er konur greinast með vægari sjúkdóm og eru yngri við greiningu sjúkdómsins.^{7,15} Sú þróun sem orðið hefur í meðferð með fyrirbyggjandi lyfjum, og bætt lífsgæði í kjölfar þess, hafa mögulega virkað hvetjandi á barneignir. Rannsóknir hafa líka sýnt að tíðni MS á Íslandi fer vaxandi og þá ekki síst meðal kvenna.^{2,16}

Kastatíðni lækkaði á meðgöngu miðað við árið fyrir þungun og var lækunin mest á fyrsta þriðjungi. Þetta er önnur niðurstaða en rannsóknir hafa sýnt, en þá er kastatíðnin yfirleitt lægst á síðasta þriðjungi meðgöngu en þar reyndist munurinn ekki marktækur í okkar rannsókn. Möguleg skýring þessa er að okkar rannsókn er afturskyggn en PRIMIS-rannsóknin, sem helst er vísað í varðandi þennan þátt, var framskyggn.⁸ Í afturskyggnri rannsókn gæti frekar verið um vanskráningu kasta að ræða snemma á meðgöngu, sérstaklega kasta í vægari kantinum, í ljósi þess að á þeim tíma er síst æskilegt að gefa stera og taka segulómmynd með skuggaefni.^{14,17} Með öðrum orðum gæti verið að skráningu kasta sé seinkað fram á seinni hluta meðgöngu í okkar þýði og niðurstaðan um mun snemma í meðgöngu því ekki raunveruleg. Um helmingur kvennanna í rannsóknarhópi okkar var á fyrirbyggjandi lyfjameðferð fyrir meðgöngu. Hugsanlegt er að áhrifa þessarar meðferðar hafi gætt inn í fyrsta þriðjung meðgöngu og dregið úr kastatíðni. Einnig má benda á að vitað er að natalízúmab, sem 15,3% kvennanna var á fyrir meðgöngu, getur haft svokölluð *rebound* áhrif sem felast í aukinni kastatíðni þegar um þrjú mánuðir eru liðnir frá því að natalízúmab-meðferð er hætt.^{18,19} Þær niðurstöður okkar að kastatíðni jókst ekki eftir fæðingu eru úr takti við það sem PRIMIS-rannsóknin og fleiri rannsóknir hafa sýnt.^{8,10} Mögulegt er að þessi munur skýrist af aukinni notkun fyrirbyggjandi lyfja á síðustu árum. Í nýlegri rannsókn Langer-Gould og félaga frá 2019 var ekki sýnt fram á aukna kastatíðni eftir fæðingu.⁹

Þróun fyrirbyggjandi lyfjameðferðar við MS hefur verið hröð og mikil síðustu árin.²⁰ Við upphaf rannsóknartímabilsins, 1999, voru interferón beta og glatíramerasetat einu lyfin. Með tilkomu natalízúmabs hérlendis árið 2008 jókst fyrirbyggjandi lyfjameðferð og hafa ný lyf bæst við um leið og dregið hefur úr notkun þeirra eldri. Á rannsóknartímabilinu var almennt mælt með að lyfjameðferð væri hætt fyrir ráðgerða þungun eða við greiningu hennar og endurspeglast það í niðurstöðum okkar. Sú ráðlegging gildir áfram fyrir flest nýrri lyfin og vísast þar til nýlegra breskra ráðlegginga.¹⁴

Tímalengd brjóstgjafar var einungis skráð í rannsóknarhópi okkar í rúmlega helmingi tilvika og var um þrjú mánuðir. Brjóstgjöf samanburðarhóps var ekki könnuð en óbirt gögn úr Heilsusögubanka Krabbameinsfélags Íslands gefa til kynna mun lengri meðaltalsbrjóstgjöf íslenskra barna (frumburða) fæddra á fyrsta áratug þessarar aldar, eða 7-8 mánuðir.²¹ Við athugun á lengd brjóstgjafar kom í ljós að meðal þeirra kvenna þar sem hún var skráð var hlutfall þeirra sem hófu fyrirbyggjandi lyfjameðferð og þeirra sem fengu kast eftir fæðingu rúmlega tvöfalt á við hinar.

Telja verður líklegt að lengd brjóstgjafar annarra MS-kvenna sé lengri, þegar hvorki þarf að taka tillit til sterameðferðar við kasti né fyrirbyggjandi lyfjameðferðar.

Fyrri rannsóknir sýna að ekki er munur á meðgöngulengd kvenna með MS og annarra.²²⁻²⁶ Í okkar rannsókn reyndust konur með MS hafa ívið styttri meðgöngu. Það átti þó ekki við þegar sótt hófst sjálfkrafa, einungis þegar fæðing var framkölluð. Áhugavert væri að skoða hverjar ábendingar fyrir framköllun eru, hvort fötlun vegna MS sé þar á meðal og hvort einhverjar fæðingar séu framkallaðar vegna MS-greiningarinnar einnar, án fötlunar.

Tölulegur munur á tíðni framköllunar reyndist ekki marktækur milli hópanna (MS 27,9%; borið saman við 19,4%; $p=0,13$). Til samanburðar má geta þess að 27,7% allra fæðinga á landinu 2016-2018 voru framkallaðar.²⁷ Erlendar rannsóknir hafa sýnt mismunandi niðurstöður um tíðni framköllunar hjá konum með MS, allt frá 4,9% upp í 49,6%.^{25,26,28,29} Ólíkir rannsóknarhópar, til dæmis hvað tímabil, fötlun og almennt heilbrigði varðar, sem og ólík vinnubrögð milli landa, gætu skýrt misræmi milli niðurstaðna rannsókna.

Meðgöngur kvenna með MS voru líklegri til að enda í valkeisara en ekki í bráðakeisara miðað við samanburðarhóp. Þetta samrýmist niðurstöðum norskrar rannsóknar sem tók til tímabilsins 1981-2002.³⁰ Hins vegar hafa tvær aðrar rannsóknir, kanadísk sem tók til tímabilsins 1998-2009 og finnsk sem tók til árunna 2003-2005, sýnt að konur með MS voru ekki líklegri til að enda meðgöngu með valkeisara miðað við samanburðarhópa.^{24,25} Óljóst er hvort skýra megi niðurstöður rannsóknar okkar um valkeisara með MS-tengdri fötlun kvennanna, óska þeirra um að fæða ekki um leggöng, viðhorfi lækna eða með öðrum fæðingafraðilegum ábendingum. Þessum niðurstöðum þarf þó að taka með fyrirvara þar sem gagnlíkindahlutfall kvenna með MS í rannsókn okkar á að enda meðgöngu með valkeisara gæti reynt uppblásið. Tíðni valkeisara í samanburðarhópnum er töluvert lægri en í hinu almenna þýði, eða um 2,3%, tíðni valkeisara var að meðaltali 6,1% á Íslandi á árunum 2003-2015.³¹ Það gæti verið afleiðing þess að samanburðarhópurinn er heilbrigðari en allt þýðið.

Fjöldi mænu- og mænurótardeyfinga var sambærilegur milli hópa í okkar rannsókn. Norskar og finnskar niðurstöður sýna sömuleiðis að konur með MS fá þessar deyfingar á pari við viðmið.^{25,32} Almenn skoðun fræðimanna er að notkun mænu- og mænurótardeyfinga sé örugg hjá þunguðum konum með MS.³³

Mæður með MS voru hvorki í meiri hættu á inngrípum vegna fósturstreitum í fæðingu né á barnabiki í legvatni. Eftir því sem næst verður komist hefur aðeins ein rannsókn frá árinu 2002 skoðað sömu breytur meðal kvenna með MS og voru niðurstöður hennar samhljóða okkar.²³

Tilgátur hafa verið uppi í fyrri rannsóknum um lengt annað stig fæðingar (að lokinni útvíkkun) hjá konum með MS,³² sem jafnvel aukist með alvarleika fötlunar,²⁴ en niðurstöður þeirra hafa þó verið neikvæðar. Niðurstöður okkar styðja heldur ekki slíkar tilgátur, en hvorki var munur á hlutfallslegri hættu á lengdu 1. né 2. stigi fæðingar milli hópa. Taka verður þó niðurstöðum um lengda fæðingu með fyrirvara þar sem ekki er miðað við neina ákveðna eðlilega tímalengd þegar greiningin er sett heldur veltur hún á huglægu mati lækna og greiningin er nær eingöngu notuð þegar hún leiðir til inngríps í fæðinguna til þess að ljúka henni.

Apgar-stigun var sambærileg milli hópa og samrýmist það flestum fyrri rannsóknum.^{22-24,26,32}

Helstu styrkleikar rannsóknarinnar eru þeir að líklegt er að mikill meirihluti kvenna með MS sem fæddu barn á Íslandi á rannsóknartímabilinu hafi verið með í rannsókninni, þar sem Landspítali er stærsta sjúkrahúsið á landinu og flestir MS-sjúklingar eru í meðferð þar. Unnið var með gögn úr Fæðingaskrá Embættis landlæknis og verður það einnig að teljast til styrkleika. Skráin geymir gögn um allar fæðingar á Íslandi síðustu áratugi.

Helstu takmarkanir rannsóknarinnar má telja að hún var afturkyggn og treysti á rétta og nákvæma skráningu á öllum breytum en sjúkraskrá er ekki færð með rannsóknarhagsmunum í huga. Misbrestur var á skráningu á nokkrum breytum og hafði það hugsanlega áhrif á athuganir og tölfræðilegan samanburð. Þetta sést til dæmis á vanskráningu brjóstgjafar. Einnig var ætlunin að athuga fötlunarstig MS-hópsins (svokallað EDSS – *Expanded Disability Status Scale*) en skráningu þess reyndist mjög ábótavant. Því var ekki hægt að skoða meðgöngu- og fæðingatengdar breytur með tilliti til fötlunarstigs. Einnig mætti teljast veikleiki að hugsanlega er munur á heilbrigði milli hópa þar sem langvinnir sjúkdómar voru aðeins útilokaðir úr samanburðarhópnum en ekki rannsóknarhópnum.

Ráðgjöf um barneignir sem veitt er konum með MS verður alltaf einstaklingsbundin, en gott er þó að hafa niðurstöður þessarar rannsóknar að styðjast við. Við teljum að rannsóknarhópur okkar endurspeglir vel raunverulega meðgöngu- og fæðingasögu kvenna með MS á Íslandi, og að niðurstöður sýni að meðgöngur og fæðingar íslenskra kvenna með MS skeri sig lítt úr heilbrigðu þýði íslenskra kvenna. Niðurstöður okkar samrýmast erlendum rannsóknum um verndandi þátt meðgöngu á kastatíðni MS en munurinn er þó sá að í okkar rannsókn eru þau áhrif bundin við fyrsta og annan þriðjung meðgöngu.

Af rannsókn okkar verða þó ekki dregnar ályktanir um þær konur með MS sem ekki eignuðust börn, og voru því undanskildar í endanlega rannsóknarhópnum, hvorki um frjósemi þeirra almennt né hugsanlegar aðrar skýringar á barnleysi þeirra.

Þakkir

Þakkir fá starfsmenn tölfræðiráðgjafar heilbrigðisvísindasviðs Háskóla Ísland fyrir veitta ráðgjöf, starfsmenn Embættis landlæknis og starfsmenn Landspítala sem unnu að undirbúningi gagnasafna.

Greinin barst til blaðsins 10. september 2020, samþykkt til birtingar 10. nóvember 2020.

Heimildir

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 43.
2. Eliasdóttir O, Kjartansson O, Ólafsson E. Prevalence of Multiple Sclerosis in Iceland. *Neuroepidemiology* 2018; 51: 50-6.
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 545-58.
4. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Medical progress: Multiple sclerosis - The plaque and its pathogenesis. *New Engl J Med* 2006; 354: 942-55.
5. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 280-9.
6. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, et al. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology* 2018; 91: e1559-e69.
7. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1157-68.
8. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-91.
9. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2020; 94: e1939-e1949.
10. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology* 2018; 91: e1570-e8.
11. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958-63.
12. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS drugs* 2015; 29: 207-20.
13. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 53-8.
14. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019; 19: 106.
15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
16. Eliasdóttir OJ, Ólafsson E, Kjartansson O. Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002-2007: a population-based study. *Mult Scler* 2011; 17: 909-13.
17. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939-46.
18. Papeix C, Vukusic S, Casey R, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e297-e.
19. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419837809.
20. Kretzschmar B, Pellkofer H, Weber MS. The Use of Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 38.
21. Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Heilsusögubanki.
22. Goldacre A, Pakpoor J, Goldacre M. Perinatal characteristics and obstetric complications in mothers with multiple sclerosis: Record-linkage study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 4-8.
23. Mueller BA, Zhang JY, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 446-52.
24. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and Delivery Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70: 41-50.
25. Jalkanen A, Alanen A, Airas L, et al. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16: 950-5.
26. Lu E, Zhu F, van der Kop M, et al. Labor induction and augmentation in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013; 19: 1182-9.
27. Jonasdóttir E, V.H. The Icelandic Birth Registration, annual reports for the years 2016, 2017 and 2018 (Skýrsla frá Fæðingaskráningunni). 2016-2018.
28. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in mothers prior to debut of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 28-9.
29. Fong A, Chau CT, Quant C, et al. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 382-7.
30. Landspítali. Skýrslur Fæðingarskráningarinnar á Íslandi 2003-2015.
31. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1961-3.
32. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 51-4.
33. Yurashevich M, Brown J. Anesthetic Considerations for Pregnant Women with Multiple Sclerosis. Í: Anaesthesiologists WFOSo, ritstj. Anaesthesia tutorial of the week 2017.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibL.2020.12.612

Multiple sclerosis and childbirth: Relapse frequency and pregnancy outcome. A hospital-based retrospective study*Bryndís Björk Bergþórsdóttir¹*Rebekka Lís Þórhallsdóttir¹Þóra Steingrímsdóttir^{1,2}Haukur Hjaltason^{1,3}¹Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland,²Department of Obstetrics and Gynecology, National University Hospital, Reykjavík, Iceland, ³Department of Neurology, National University Hospital, Reykjavík, Iceland.**Correspondence:** Rebekka Lís Þórhallsdóttir, rebekkalisa1@gmail.com**Key words:** Multiple sclerosis, Pregnancy and delivery outcome, Relapse frequency, Breastfeeding

*Contributed equally

INTRODUCTION: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system which affects young people, especially women. The aim of the study was to examine the disease profile of MS during pregnancy and postpartum as well as pregnancy outcomes in women with MS compared to a control group. Such a study has not been conducted in Iceland before.**MATERIAL AND METHODS:** A hospital based retrospective study with data from the Icelandic Medical Birth Register and medical records from Landspítali University Hospital including women with MS diagnosis during 2009-2018 and their deliveries through 1999-2018, a total of 91 women and 137 births.**RESULTS:** Relapse frequency decreased during pregnancy compared to the preceding year. Over half of the women received disease modifying drugs before pregnancy, all stopped treatment before or shortly after conception. Women in the study group underwent cesarean sections before labor more frequently than the control group. The gestational length was comparable between the groups when labor was spontaneous. The numbers of heavy- and lightweight newborns as well as Apgar scores were alike in both groups.**CONCLUSION:** We believe that our study reflects actual pregnancy outcome among Icelandic women with MS and our results show that their pregnancies and deliveries do not differ in any major aspect from the general population. Our findings agree with previous studies in that pregnancy protects against MS relapses although in our study this is confined to the first and second trimester.**Xarelto 15 mg og 20 mg filmhúðaðar töflur – Skyldutexti**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Tilkynna skal Lyfjastofnun um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Ábendingar:** Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heillaslag eða skammvinnit blóðþurrðarkast. Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá fullorðnum. **Frábendingar:** •Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. •Virki blæðing sem hefur klíniska þýðingu. •Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekktu æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. •Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparínux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynnarméðferð eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð. •Lifransjúkdómur með blóðstorktruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpuflur af flokki Child Pugh B og C. •Meðgangi og brjóstgjöf. **Markaðsleyfishafi:** Bayer AG. **Heimild:** Únnið í nóvember 2019 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (október 2019). **Nálágast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþáttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðsluefni ætlað læknum og sjúklingum áður en meðferð lyfsins hefst. Afhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin. Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila lyfsins (Iceland Pharma hf.) í síma 540 8000 ef óskað er eftir fræðsluefni fyrir lyfið.**

BAY191101

Eliquis.
apixaban

Eliquis (apixaban) 2,5 mg og 5 mg filmhúðaðar töflur.

Ábendingar: Eliquis 2,5 mg: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjálss mjadmarliðskipti eða hnéliðskipti. **Eliquis 2,5 mg og 5 mg:** Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥ 75 ára, háþrýsting, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥ II). Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. Virki blæðing sem hefur klíniska þýðingu. Lifransjúkdómur sem fylgir blóðstorkuvilli og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu. Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegi blæðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárásjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriáttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, léttu (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiðum (fondaparínux, o.s.frv.), segavarnarlyfi til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartáþræðingu vegna gáttatífs stendur.

Nálágast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþáttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.

Markaðsleyfishafi: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEGI.

Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) dags. 7. október 2020.

Sá sem ávarar lyfinu þarf að hafa kynnt sér fræðsluefni (RMP) fyrir lyfið og tiltekið fræðsluefni ætlað sjúklingum (öryggisspald fyrir sjúklinga) áður en notkun lyfsins hefst. Ef óskað er eftir fræðsluefni eða frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: Iceland Pharma hf., Lynghálslí 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.