

Gäller för: Transplantationscentrum

Giltig från: 2025-09-12

Innehållsansvar: Mårten Alkmark, (marst98), Överläkare

Giltig till: 2027-09-12

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Graviditet efter hjärttransplantation

Den första rapporten om graviditeter efter hjärttransplantation kom redan 1988 (1, 2). Sedan dess har flera publikationer tillkommit. Antalet kvinnor i fertil ålder som har genomgått hjärttransplantation har ökat, dels på grund av en ökning av hjärttransplantationer hos vuxna och dels på grund av att fler patienter som hjärttransplanterats som barn överlever till vuxen ålder. Graviditet efter hjärttransplantation är förknippat med viss ökad risk för den blivande mamman och fostret. Det har också funnits en oro över eventuell påverkan på moderns livslängd (1-5). Det är därför av stor vikt att patienter med aktuell, eller framtida barnönskan noggrant informeras om att graviditet bör planeras så att den medicinska behandlingen i god tid kan justeras.

Familjeplanering och graviditet

Familjeplanering och graviditet inklusive risker, alternativ och lämplig tidpunkt bör diskuteras med alla kvinnor i fertil ålder som genomgår hjärttransplantation. American Society of Transplantation (AST) rekommenderar förebyggande rådgivning redan under transplantationsbedömningen. Patienten behöver veta vad hon kan förvänta sig, både för egen del och för det eventuella fostrets (5). Ett lämpligt tillfälle kan vara under första ineliggande vårdtillfället eller vid första polikliniska besöket efter transplantation.

Orsaken till moderns hjärtsvikt bör undersökas och diskuteras med avseende på risk för återkommande hjärtsjukdom hos kvinnan eller hennes barn. Till exempel hos kvinnor som transplanterats på grund av peripartum kardiomyopati finns en högre risk för återkommande problem vid framtida graviditeter. Ett annat exempel är risken för hjärtfel hos fostren hos kvinnor med medfödda eller ärftliga typer av hjärtsjukdomar (6)

Tills graviditet planeras bör effektiva preventivmedel användas såsom kopparspiral, hormonspiral eller P-stav. Immunsuppression och nulliparitet är inte en kontraindikation mot insättning av spiral och spiral innebär inte förhöjd risk för infektioner. Kombinerade preventivmedel med två olika hormoner (östrogen-gestagen) är ett effektivt alternativ, men bör undvikas hos patienter med kontraindikationer mot

östrogenbehandling (t.ex. ökad risk för venös eller arteriell trombos och okontrollerad hypertoni). Nivåerna av immunosuppressiva läkemedel bör övervakas noggrant vid start av preventivmedel med östrogen-gestagen på grund av läkemedelsinteraktion via inhibering av cytokrom P450 3a4-vägen.

När är det bäst att bli gravid?

Sammanfattning i Tabell

Idag rekommenderas man att vänta tills det gått minst **två år** efter transplantation innan man börjar planera för graviditet. Detta med anledning av högre doser immunosuppression och ökad risk för avstötning av det nya hjärtat under det första året.

AST rekommenderar följande kriterier för att avgöra när graviditet kan planeras (7, 8)

- Inga behandlingskrävande avstötningar under det gångna året
- Tillräcklig och stabil hjärtfunktion
- Inga infektioner som kan påverka fostret
- Stabil dosering av immunosuppressiva läkemedel.
- God kontroll av medsjuklighet (*hypertoni, diabetes, övervikt, njurfunktion, hepatit B or C*)

Bedömning av grafffunktionen före planerad graviditet

- Rutin labprover inklusive blodstatus, elstatus, leverstatus, NTproBNP och TNT
- njurfunktionstester (t.ex. s-kreatinin, kreatininclearance och u-sticka)
- Utvärdering av hjärtfunktion: EKG, ekokardiografi, koronarangiografi, högersidig hjärkateterisering och myokardbiopsi om det inte utförts inom de senaste sex månaderna

Immunosuppressiv behandling vid graviditet

Behandling med glukokortikoider (t.ex. prednisolon), kalcineurinhämmare (cyklosporin och takrolimus) och azathioprin fortsätter generellt hos gravida hjärtransplanterade eftersom fördelarna i allmänhet överväger de potentiella riskerna. Det finns otillräcklig data om säkerheten med mTOR-hämmarna sirolimus eller everolimus under graviditeten, därför bör de i allmänhet undvikas. Mykofenolatmofetil (MMF) utgör en hög risk för teratogenicitet och bör absolut undvikas. Man rekommenderar att MMF sätts ut och ersätts av azathioprin (AZA) (0,5-1mg/kg/dag) minst **3 månader** före konception. Innan byte från MMF till AZA bör man kontrollera patientens fenotyp och genotyp före administrering av läkemedlet för att utreda eventuell brist på tiopurimetyltransferas (TPMT) sk **TPMT-utredning som**

omfattar **både** TPMT-aktivitet och TPMT-genotypning. Cirka 10 % av patienterna har brist på TPMT på grund av genetisk polymorfism. Följaktligen kan dessa patienter utsättas för en ökad myelotoxisk effekt. Vid avsaknad av TPMT-aktivitet skall behandling med AZA generellt inte ges.

Patienten ska givetvis informeras om eventuella biverkningar. Vanligast är gastrointestinala biverkningar såsom illamående liksom influensaliknande symtom. Leverstatus och LPK bör följas. Leukopeni utvecklas hos cirka 3 % av patienterna. Leverpåverkan och pankreatit är potentiellt allvarliga biverkningar som är relativt ovanliga (<5 %).

Övrig behandling

Acetylsalicylsyra (ASA): Behandling med ASA i dosen < 100 mg/dag är inte kontraindicerat och kan användas under graviditet. Man kan överväga utsättning 4 veckor före beräknad förlossning för att minska risken för blödning.

Statiner: Säkerheten hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med statiner har utförts på gravida kvinnor. Vi rekommenderar utsättning i samband med graviditet och amning.

Monitorering under graviditet

Den gravida hjärttransplanterade kvinnan löper högre risk för avstötning, infektion, hypertoni och preeklampsi. Därför bör monitorering ske på Specialist-MVC med avseende på preeklampsiutveckling (blodtryck, urinsticka, tillväxtkontroller), infektion (urinodling) och gestationsdiabetes (P-glukos). Avstötningsreaktion monitoreras via transplantationsmottagningen. Serumnivåerna av takrolimus/cyclosporin bör övervakas noggrant, eftersom stora fluktuationer kan förväntas med graviditetsrelaterade förändringar i distribution och utsöndring av dessa läkemedel (Tabellen).

Om patienten har hypertoni behandling bör denna fortgå även under graviditeten. ACE-hämmare och ARB bör undvikas på grund av teratogena effekter. Uppgifter om användning och säkerhet av spironolakton under graviditet är otillräckliga och därför bör användning undvikas under graviditet.

Läkemedel som kan användas för behandling av hypertoni är beta- och alfablockerare (trandate) och hydralazine.. Kalciumblockerare (felodipin, amlodipin) kan användas i andra och tredje trimestern.

Risk för fostret

Det finns en betydande risk (ca 40%) för förtidsbörd (<37 veckor) och låg födelsevikt (<2500g) (9,10). Förekomsten av spontan abort bland de hjärttransplanterade (17 %) (11) verkar vara liknande jämfört med den för icke-transplanterade. Barn som är födda för tidigt eller är små i förhållande till sin gestationsålder är i riskzonen för långsiktiga komplikationer (12).

Förlossning

Vaginal förlossning planeras vid eller nära beräknat förlossningsdatum för att säkerställa att nödvändiga resurser och personal är tillgängliga. Kejsarsnitt bör användas enligt sedvanliga obstetriska indikationer.

Den gravida kvinnan ska ha kontinuerlig EKG-övervakning under förlossningen, och upprepade EKG för att utvärdera eventuell myokardischemi, förutom rutinmässig bedömning av vitala parametrar. Koronarvaskulopati är vanligt i det transplanterade hjärtat, medan kliniska tecken och bröstsmärta kan saknas på grund av denerveringen av hjärtat.

Smärtlindring och antibiotikaproylax

Smärtlindring bör erbjudas enligt sedvanliga obstetriska principer. Epidural och spinal anesthesi har framgångsrikt använts till hjärttransplanterade vid både vaginal förlossning och kejsarsnitt. Antibiotikaproylax ges enligt rådande rutiner inom den obstetriska vården (i allmänhet indicerat vid kejsarsnitt).

Efter förlossning

Efter förlossning är det viktigt med täta kontroller av el-, lever- och blodstatus samt koncentration av immunsuppressiva läkemedel och grafftfunktionen (tabellen)

- Hb, LPK, TPK, el- och leverstatus, koncentration av cyklosporin/tacrolimus
- Tre ggr/vecka under första två veckorna
- Varje vecka under första 6 veckorna post partum
- TNT och NTproBNP (varje vecka under första 6 veckorna)
- Ekokardiografi
- Varje månad under första 6 månader post partum

Hjärtbiopsi: vid minsta misstanke om rejektion (nedsatt grafftfunktion, stigande TNT/nt ProBNP)

Amning

Information och ev. beslut om amning bör helst klaras av innan förlossning. MMF är kontraindicerat under amning. Studier har hittills inte visat några skadliga effekter på barnet vid användning av kortikosteroider. Långsiktiga data angående behandling med AZA och CNI är begränsade (13). Dessa preparat passerar över i bröstmjolk i små mängder och påverkan på barnet kan inte helt uteslutas och amning klassas därmed som grupp III enligt FASS.

Dock finns det goda erfarenheter av amning när det gäller andra patientgrupper som står på dessa preparat, tex njurtransplanterade och patienter med reumatisk sjukdom. Patientens egna önskemål bör beaktas och stödjas.

Slutligt beslut om amning tas i samråd med obstetriker och neonatolog. Låga kvantiteter av ASA utsöndras i bröstmjölken och kortvarigt bruk med terapeutiska doser kräver inte avbrott av amning eftersom inga biverkningar för ammade barn har rapporterats.

Vad gäller för transplanterade män som vill bli fäder?

Den manliga fertiliteten kan påverkas av immunhämmande läkemedel. Många rapporter talar för att manliga hjärttransplanterade mycket väl kan få friska barn. Det finns dock vissa studier som menar att mTOR-hämmare (tex everolimus) kan påverka spermatogenesisen och orsaka minskad fertilitet (14).

Hos njurtransplanterade män har medicinering med MMF inte visat sig öka risken för missbildningar eller andra oönskade effekter hos fostret. Detta stöder fortsatt användning av MMF i samband med konception(15).

Referenser:

1. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl. 2010;65-85.
2. Lowenstein BR, Vain NW, Perrone SV, Wright DR, Bouillon FJ, Favaloro RG. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(3 Pt 1):589-90.
3. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, Mannion J, Cater J, Moritz MJ, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. Transplantation proceedings. 1995;27(1):1089-90.
4. Estensen M, Gude E, Ekmechag B, Lommi J, Bjortuft O, Mortensen S, et al. Pregnancy in heart- and heart/lung recipients can be problematic. Scand Cardiovasc J. 2011;45(6):349-53.
5. Ross LF. Ethical considerations related to pregnancy in transplant recipients. The New England journal of medicine. 2006;354(12):1313-6.
6. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart

- disease: a literature review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(24):2303-11.
7. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(8):914-56.
 8. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(7):1592-9.
 9. Sifonitis L, Coscia L, Ohler L, Mporitz M, Armenti V. National Transplantation Pregnancy Registry: Pregnancy outcomes in Heart Transplant Recipients. *Am Journal of Transplantation* 2014;14:59.
 10. Acuna S, Zaffar N, Dong S, Ross H, D'Souza R. Pregnancy outcomes in women with cardiothoracic transplants: a systematic review and meta-analysis. *Journal Heart Lung Transplant* 2020;39:93-102.
 11. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22(4):223-40.
 12. Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(8):1174-87.
 13. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(8):1163-73.
 14. Kaczmarek I, Groetzner J, Adamidis I, Landwehr P, Mueller M, Vogeser M, et al. Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(7):1084-8.
 15. Midtvedt K, Bergan S, Reisaeter AV, Vikse BE, Asberg A. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation*. 2017;101(7):e214-e7.

Tidpunkt att planera graviditet efter hjärttransplantation

- Stabil graftfunktion utan rejektion under sista året
- Normal njur- och leverfunktion
- Stabil nivå av immunsuppressiva läkemedel
- Ingen pågående infektion som kan påverka fostret
- God compliance
- God kontroll av medsjuklighet

Etablera kontakt med specialistmödravård! (remiss dit)

Familjeplanering

- Bör diskuteras före transplantationen och upprepas post transplantation
- Bör erbjudas till patienten och hennes partner
- Diskutera riskerna med graviditet (*preeklampsi, hypertension, diabetes, rejektion*)
- Diskutera med båda blivande föräldrar riskerna för fostret/nyfödda barnet (*för tidig födelse, låg vikt*) samt långtidseffekter för för tidigt födda barn
- Diskussion och information om amning

Byte av MMF till AZA minst 3 månader innan graviditet

Under graviditet

- Hjärtransplantationsmottagning
 - Graftfunktion: ekokardiografi vid bekräftad graviditet efter 6 månaders. Vid ev graftdysfunktion gör hjärtbiopsi!
 - Immunopressiva läkemedel + NTProBNP/TNT: *Mät nivåerna varje månad under första och andra trimestern och varje vecka under den tredje*
- Specialist-MVC
 - Infektioner: kolla urinsticka och -odling varje månad
 - Monitorering av fostrets utveckling
 - Monitorering av blivande modern när det gäller ev. utveckling av hypertoni, diabetes, preeklampsi
 - Erbjuda kuratorstöd vid behov

Förlossning

- Syftet är att ha en normal förlossning
- Kejsarsnitt på sedvanliga obstetriska indikationer.
- Hjärtmonitorering under förlossning (EKG)

Efter förlossning

- Immunosuppression: *3ggr/vecka första två veckorna; varje vecka under första 6 veckorna post partum*
- Blodstatus + NTpro BNP och TNT *varje vecka under första månad och varje månad under de första 6 månader*
- Ekokardiografi: *varje månad under första halvåret för monitorering av graftfunktion*
- Återinsättning av preventivmedel
- Planera byte från AZA till MMF (obs ev amning)

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Transplantationscentrum

Innehållsansvar: Mårten Alkmark, (marst98), Överläkare

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9805-1593997-121

Version: 3.0

Giltig från: 2025-09-12

Giltig till: 2027-09-12