



Lægemedler i graviditeten II

PRAKTISK
LÆGEMIDDELINFORMATION
16. ÅRG. · NR. 1 · 1999

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen

Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens DADLNETafdeling
Esplanaden 8 D
1263 København K
tlf. 35 44 85 00

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1998 kr. 235,00
mod fremsendelse af check

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

Blod og bloddannende organer

Vitamin K-antagonister (warfarin og fenprocoumon). Vitamin K-antagonister er fedtopløselige og passerer placenta. Brug af perorale antikoagulantia under graviditeten kan medføre betydelige risici for såvel foster som det nyfødte barn, herunder særligt:

- *Føtalt warfarinsyndrom*, der ses i 1. trimester: Nasal hypoplasi og affladet næseryg, respiratorisk distress syndrom, øjendefekter (såfremt warfarin også bruges i 2. og 3. trimester), ekstremitets-hypoplasi, udviklingsretardering, kramper, skoliose, døvhed/høretab, medfødte hjertemisdannelser og evt. død.
- CNS-skader
- Spontane aborter
- Dødfødsler
- Præmaturitet
- Blødninger (3. trimester)

Særligt synes 6.-9. gestationsuge at være kritiske for udvikling af føtalt warfarinsyndrom, mens fortsat eksposition efter 1. trimester øger risikoen for CNS-skader. Det antages, at ca. 30% af alle graviditeter med eksposition i løbet af 1. trimester resulterer i abnorme fødsler. Ved behandling under 2. trimester er der rapporteret tilfælde af spontane aborter, dødfødsler og CNS-misdannelser. Dokumentationen er dog mindre sikker end for 1. trimester. Sammenfattende bør vitamin K-antagonister *ikke anvendes under graviditeten*. Ved indikation for AK-behandling kan anvendes heparin. Ved særlig skærpet indikation kan peroral AK-behandling i 12.-36. svangerskabsuge anvendes.

Heparin. Heparin, inkl. lavmolekylære hepariner passerer ikke placentabarrieren. Der foreligger ingen dokumentation for, at brug af heparin under graviditeten har medført øget forekomst af medfødte misdannelser.

Acetylsalicylsyre. ASA er et af de mest anvendte lægemidler under graviditeten. Der foreligger flere modstridende opgørelser over risikoen for medfødte misdannelser ved indtagelse af ASA i 1. trimester. Brug senere i graviditeten synes at kunne påvirke såvel moders som fosters hæmostase, og sidst i 3. trimester kan ASA medføre forsinket fødsel og pre-term lukning af ductus arteriosus. Høje doser synes at øge risikoen for perinatal mortalitet, intrauterin væksthæmning og teratogenicitet. Der er endnu ikke tilstrækkelig dokumentation for, at lavdosisbehandling (op til 150 mg dgl.) medfører øget risiko. Sammenfattende må det frarådes at anvende ASA under graviditeten, særlig i høj dosering. For lavdosisbehandling (75-150 mg/dag) er dokumentationen sparsom, og på tvingende indikation kan behandling påbegyndes.

Dipyridamol. Der foreligger ingen undersøgelser, der sammenkæder dipyridamol med teratogenicitet, men erfaringsgrundlaget er ringe. Bør indtil videre ikke anvendes.

Cyklokapron. Passerer placentabarrieren. Der foreligger ingen meddelelser hverken fra dyr eller mennesker om teratogen effekt.

Hjerte og kredsløb

Antiarytmia og digoxin. Digoxin. Hverken dyreeksperimentelle eller humane undersøgelser har påvist teratogen effekt ved digoxinbehandling under graviditeten. Digoxin kan således gives til gravide. Amiodaron indeholder ca. 75 mg jod per 200 mg dosis. Der er vist embryotoksicitet i dyreforsøg, og såvel amiodaron som dets metabolit passerer placenta. Der foreligger enkelte kasuistiske meddelelser om human teratogenicitet, men ingen større opgørelser. Amiodaron bør derfor ikke anvendes som førstevalgsspræparat. På grund af me-

get lang halveringstid (op til ca. 60 dage) bør seponering ske i god tid før koncepti-onstidspunkt. *Disopyramid* er ikke fundet teratogent i dyreforsøg. Der foreligger ingen informationer om human teratogenicitet, men materialet er sparsomt. Det er i to kontrollerede undersøgelser vist at kunne inducere vekontraktioner, såfremt det anvendes sidst i graviditeten. *Disopyramid* bør derfor kun anvendes på tvingende indikation. *Mexiletin*: Der foreligger kun meget sparsomme oplysninger om human teratogenicitet, og stoffet er ikke vist teratogent i dyreforsøg. Baseret på disse data synes mexiletin ikke at være associeret med teratogene effekter. *Propafenon* og *flekainid*: Der foreligger meget sparsomme oplysninger og stort set ingen humane data. Det må derfor bygge på et individuelt skøn, om fordele ved behandlingen overstiger eventuelle risici.

Midler mod angina pectoris. Der er kun begrænset erfaring med brug af nitroglycerin under graviditeten. Dyreforsøg har ikke kunnet påvise teratogen effekt. Der er kun sparsomme humane data, der ikke har fundet øget risiko for teratogenicitet. Nitratpræparater (såvel hurtigt- som langsomtvirkende) er formentlig relativt sikre at anvende under graviditeten. (Betablokkere og calciumantagonister, se nedenfor.

Calciumantagonister. *Amlodipin*: Anvendt i første to trimestre er der ikke fundet holddepunkter for teratogenicitet i dyreeksperimentelle studier. Givet perinatalt er der fundet øget forekomst af dødfødsler hos dyr. Der foreligger ingen sikre oplysninger om humane forhold. Bør indtil videre ikke anvendes. *Felodipin*: Dyreforsøg (kaniner og aber) har vist øget forekomst af ekstremtetsmisdannelse, formentlig som følge af nedsat uteroplacental blodforsyning. Der er sparsomme oplysninger om humane forhold. Bør ikke anvendes til gravide. *Isradipin*: I et studie af 27 gravide behandlet med isradipin i løbet af 3. trimester med en dosis på 2,5 mg × 2 i 4 dage, derpå 5 mg × 2 fandtes ingen fosterskader. *Nifedipin*: Dyreeksperimentelle studier har vist dosisrelateret forekomst af føtal

død, væksthæmning samt misdannelser i knogler og kredsløbsorganer ved doser 9-60 gange højere end de humant anvendte. I et prospektivt kohortestudie af 78 gravide, hvoraf 44% blev eksponeret for nifedipin under graviditeten, fandtes ingen øget forekomst af misdannelser i forhold til en kontrolgruppe. Nifedipin bør indtil videre ikke anvendes under graviditeten. *Verapamil*: I et stort overvågningsstudie af over 200.000 gravide, hvoraf 76 nyfødte var blevet eksponeret for verapamil i løbet af 1. trimester, fandtes 1 tilfælde af kardiovaskulære misdannelser. I et prospektivt kohortestudie af 78 gravide, hvoraf 41% blev eksponeret for verapamil under graviditeten, fandtes ingen øget forekomst af misdannelser i forhold til en kontrolgruppe. Baseret på disse data kan verapamil anvendes på tvingende indikation. *Diltiazem*: Der er fundet øget forekomst af embryonal mortalitet og fostermisdannelser hos dyr efter behandling med diltiazem i doser 5-10 gange de humant anvendte. Ved dosering perinatalt i høje doser (×20) sås øget forekomst af dødfødsler og perinatal død. Der foreligger kun sparsomme data fra humane studier. Diltiazem bør ikke anvendes til gravide. Sammenfattende kan både isradipin og verapamil anvendes på tvingende indikationer. Ved hypertension under graviditeten foretrækkes labetalol (se nedenfor), evt. metyldopa.

Diuretika. Som hovedregel bør diuretika ikke anvendes under graviditeten pga. risiko for elektrolytforstyrrelser og hypovolemia; de kan evt. provokere præeklampsi. Hos kvinder med reduceret uteroplacental cirkulation er diuretika kontraindiceret. *I få tilfælde* (fx lungeødem, svær hypertension og akut nyreinsufficiens) kan diuretika være indiceret, hvorimod graviditetsødemer ikke bør behandles diuretisk. Såfremt patienten allerede inden graviditeten er i antihypertensiv behandling med et diuretikum, kan denne behandling imidlertid fortsættes. *Furosemid* og *bumetanid* elimineres langsommere hos nyfødte, særligt hos præmature, hvilket medfører risiko for elektrolytforstyrrelser, hvis moderen har fået diuretisk behandling op til

fødslens. *Tiazider* er kontraindiceret i 1. trimester på baggrund af et enkelt større epidemiologisk studie, hvor der fandtes øget risiko for teratogenicitet. Denne risiko synes ikke til stede ved brug i 2. og 3. trimester. Sammenfattende bør diuretika kun anvendes i få tilfælde med akut behandlingskrævende hjertesygdom.

Betablokkere. Brug af betablokkere under graviditeten kan i visse tilfælde være indiceret, og fordelene kan opveje eventuel risiko for fosterskader. Generelt reducerer betablokkere den uteroplacenter gen-nem-blødning og har været forbundet med intrauterin væksthæmning. For *propranolol* er der således rapporteret intrauterin væksthæmning, hypoglykæmi, bradykardi, neonatal respirationsdepression mv. For *metoprolol* er der ligeledes rapporter om væksthæmning. Hyppigheden af ind-rapportering af fosterskadelige effekter afspejler muligvis stoffernes udbredning (således at de ældste og hyppigst anvendte oftere forbindes med disse effekter). *Labetalol* (kombineret alfa- og betablokker) er velundersøgt under graviditet. *Labetalol*, *oxprenolol* og *pindolol* kan anvendes. *Carvedilol* og *esmolol*: Ingen erfaring. De øvrige bør ikke anvendes i 3. trimester pga. risiko for bradykardi, væksthæmning, hypoksi og hypoglykæmi.

ACE-hæmmere. For såvel *captopril* som andre ACE-hæmmere gælder, at de er fundet såvel dyre- som humanteratogene (gælder særlig anvendelse under 2. og 3. trimester). Der ses bl.a. neonatal nyreinsufficiens (særligt for *enalapril*) og kranieskader. For alle i gruppen gælder, at de ikke må anvendes under graviditet, og at graviditet indtrådt under behandling bør medføre øjeblikkelig seponering af medicinen.

Angiotensin II receptorantagonister. *Losartan*, *candesartan*, *eprosartan*, *irbesartan* og *valsartan*: For alle i gruppen gælder, at de ikke må anvendes under graviditet, og at graviditet indtrådt under behandling bør medføre øjeblikkelig seponering af medicinen.

Lipidsænkende midler. *Statiner*: Der er ikke rapporteret dyreeksperimentel terato-

genicitet ved *simvastatin*. Der foreligger kun sparsomme epidemiologiske data fra mennesker, og disse tyder ikke på øget risiko i forhold til ueksponerede. Da behandling under graviditet imidlertid ikke kan antages at være tvingende nødvendig for at forebygge kardiovaskulær sygdom, og da kolesterolsyntesen må anses for vigtig hos fosteret, bør behandling ikke indledes eller fortsætte under graviditet. For *lovastatin* foreligger der dokumentation for fosterskadelig effekt hos mus og rotter. Der er endvidere rapporteret tilfælde af misdannelser efter *in utero* eksposition hos mennesker, men disse er kasuistiske og materialets kvalitet tvivlsomt. For de øvrige statiner er materialet mere sparsomt, men de samme forholdsregler gør sig gældende. Sammenfattende bør statiner således ikke anvendes under graviditet. *Nikotinsyrederivater*: *Acipimox* bør ikke anvendes under graviditeten af samme årsager som nævnt ovenfor. *Fibrater*: *Gemfibrozil* er fundet teratogent i dyreforsøg. Der foreligger kun enkelte kasuistiske meddelelser om human teratogenicitet. Bør ikke anvendes. *Anionbyttere*. Der foreligger ingen hverken dyreeksperimenteller eller humane meddelelser om teratogenicitet for *colestipol*. Da den maternelle fordel ved lipidsænkning er begrænset, bør det dog kun anvendes på tvingende indikation. For *colestyramin* gælder tilsvarende.

Dermatologiske midler

Topikale midler. *Calcipotriol* er en vitamin D-analog. Der foreligger kun sparsomme oplysninger om human teratogenicitet. Bør indtil videre ikke anvendes til gravide. Aknemidlerne *adapalen* og *isotretinoin* (se også nedenfor) bør ikke anvendes under graviditeten. De øvrige topikale acne-midler kan anvendes. *Antimykotika* (*bifonazol*, *clotrimazol*, *econazol*, *miconazol* og *nystatin*) kan anvendes. *Ketokonazol* (shampoo og creme), se nedenfor. Kondylommidlerne *podofyllin* og *podofyllotoksin* er dokumenteret dyreteratogene. Der foreligger enkelte kasuistiske meddelelser om human teratogenicitet, og da der findes andre behandlingsmåder ved kondylomer, er

begge stoffer kontraindicerede under graviditet. Der foreligger ingen rapporter om human teratogenicitet ved topikal anvendelse af *aciclovir*, og præparatet kan formentlig anvendes på små hudområder i kort tid uden risiko for fosteret. Der er ikke tilstrækkelig tilgængelig information til at vurdere, hvorvidt systemisk *aciclovir* er teratogent, og præparatet bør indtil videre næppe anvendes systemisk under graviditeten, medmindre det er på tvingende indikation fx herpes encephalitis. For de øvrige antivirale lægemidler er erfaringsgrundlaget endnu ringere. *Topikale glukokortikoider* kan anvendes under graviditet. *Antiseptika og desinficerende midler*: *Alkoholer*, *iltningmidler*, *klorammin* og *klorhexidin* kan anvendes. *Borsyre*, *fenoler*, *jodpræparater* og *metalforbindinger* frarådes, omend datagrundlaget er ringe. *Vitamin A-analoger*. *Isotretinoin* må ikke anvendes til gravide (og til kvinder i fertil alder bør anvendes sikker kontrception). Dette gælder såvel lokal som systemisk anvendelse. Der er god dokumentation for dyreteratogenicitet og tillige flere meddelelser om spontanaborter og svære humane misdannelser (inkl. dødfødsler og tidlig spædbarnsdød) efter eksponering under graviditeten. Der er således beskrevet CNS-skader (herunder hydrocephalus, kortikale og cerebellare skader, mikrooftalmi og hjernenervepareser), kraniofaciale skader (øremisdannelser, mikrognati, mikrocephali, ganespalte mv.), kardiovaskulære (bl.a. Fallot's tetralogi, truncus arteriosus communis) m.fl. Der er risiko for teratogen effekt 14 dage-1 måned efter seponering, hvilket betyder, at konception først bør finde sted på dette tidspunkt. *Acitretin* er i doser svarende til de humane teratogent i dyreeksperimentelle studier. Der foreligger enkelte kasuistiske meddelelser om human teratogenicitet (ansigtsmalformationer mv.). *Acitretin* metaboliseres til *etretinat* (ligeledes teratogent), der har en meget lang halveringstid, og der kan ses *etretinat* i fedtvæv i op til 52 måneder efter seponering. Medicinering bør derfor seponeres i lang tid (mindst 2 år) før planlagt graviditet.

Andre systemiske midler anvendt i dermatologien. *Metoxsalen* kombineret med UVA-behandling (til psoriasis) er både mutagent og carcinogent hos mennesker. Bør ikke anvendes under graviditeten. *Metotrexat* anvendes ved visse svære psoriasistilstande. Der er dokumenteret humanteratogent og må ikke bruges under graviditeten.

Urogenitalsystem og kønshormoner

Antibiotika og antiseptika til gynækologisk brug. For alle antibiotika anvendt til gynækologisk brug gælder, at de kun bør anvendes på tvingende indikation. *Fluconazol* brugt under 1. trimester er formentlig humanteratogent (sparsomme data) ved høj dosering (400 mg dgl.) over længere tid. Éngangsbehandling (150 mg) mod vaginal candidiasis er formentlig ikke risikabelt, om end dette ikke er undersøgt. Data for *itraconazol* er uhyre sparsomme, men da *fluconazol* frarådes, bør *itraconazol* heller ikke anvendes. Topikalt *econazol*, *clotrimazol* og *miconazol* kan anvendes på tvingende indikation. *Metronidazol* i graviditeten er et kontroversielt emne. På grundlag af dyreforsøg og enkelte kasuistiske rapporter om ansigtsmisdannelser fraråder mange informationskilder brugen af *metronidazol* i graviditeten, specielt i 1. trimester. Nyere metaanalyser baseret på mange tusinde graviditeter, hvor moderen har fået *metronidazol* under graviditeten, har imidlertid aldrig vist nogen øget misdannelsesfrekvens, hvorfor brugen i graviditeten på dette grundlag ikke kan frarådes. Et andet problem er en eventuel øget cancerrisiko, der er set i visse dyreforsøg. Igen er humane forsøg negative, men materialet er spinklere og opfølgningstiden mindre. Alt i alt kan *metronidazol* anvendes.

Kønshormoner. *Østrogener*: Dyreeksperimentelle studier på aber (*oestradiol*) har ikke kunnet påvise teratogene effekter. Der foreligger kun sparsomme epidemiologiske data fra humane studier, men tre opgørelser har ikke kunnet påvise skadelige effekter. Dette gælder ikke det ældre, non-

steroide østrogen *diethylstilbøstrol* (ikke markedsført i Danmark), der efter mange år kan inducere vaginalcancer hos piger født af eksponerede mødre. *Peroral kontraktion*: Kombinationspræparaterne indeholder alle etinyløstradiol og et progesteron. Brug af p-piller under graviditeten medfører risiko for maskulinisering af kvindelige genitalia externa. Der er ikke påvist øget risiko for teratogenicitet i øvrigt (flere større epidemiologiske opgørelser). *Gestagener*: Der er ingen sikker evidens for, at progesteron i sig selv er teratogent (de fleste opgørelser er lavet på kombinationsbehandlinger med østrogener) bortset fra virilisering af kvindelige genitalia externa. Større epidemiologiske opgørelser har således ikke kunnet påvise øget teratogenicitetsrisiko. (Accidentiel) brug af progesteroner under graviditeten kan således ikke anses for risikabelt for fosteret.

Midler mod urinvejs sygdomme. Urinvejsdesinficerende midler: Methenamin, nalidixinsyre og nitrofurantoin kan anvendes under graviditeten, da der ikke foreligger dokumentation for hverken dyre- eller humanteratogenicitet. Nitrofurantoinbehandling kan i sjældne tilfælde medføre alvorlige bivirkninger (bl.a. lungefibrose), men dette er ikke specielt associeret til brug under graviditeten. *Quinoloner. Norfloxacin* bør ikke anvendes under graviditet, da visse (andre) quinoloner er vist at inducere brusklæsioner og artropati hos immature dyr. Der er imidlertid ikke påvist dyreteratogenicitet for norfloxacin, og der foreligger ingen humane studier. *Sulfamethizol* (og andre sulfonamider) er ikke teratogene. *Trimetoprim* er teratogent i dyreforsøg. Epidemiologiske studier har vist let øget risiko for human teratogenicitet (kardiovaskulære skader), og trimetoprim bør ikke anvendes under graviditet.

Andre urologiske præparater. Emperon. Meget sparsomme oplysninger, hvorfor præparatet næppe bør anvendes under graviditeten.

Hormoner til systemisk brug

Glukokortikoider. Systemiske glukokor-

tikoider er teratogene i dyreforsøg (gane-spalte), men dette er ikke set hos mennesker. De anvendes oftest til behandling af alvorlige sygdomme, som i sig selv medfører øget risiko for misdannelser af fosteret. Da epidemiologiske opgørelser endvidere ikke har kunnet fastslå human teratogenicitet, kan glukokortikoiderne anvendes under graviditeten. Dette gælder også topikal anvendelse (fx cremer og inhalationssteroider ved astma). For at undgå mineralokortikoid effekt bør anvendes prednisolon eller metylprednisolon.

Thyreoideterapi. Thyreoidhormoner: Hypothyroidisme er i sig selv associeret med øget risiko for fosteret, og behandling er derfor indiceret under graviditet. *Levothyroxin* er undersøgt i epidemiologiske opgørelser, og der er ikke påvist øget risiko for teratogenicitet. Kan derfor anvendes under graviditeten. *Antityreoider lægemidler:* Selv om der foreligger flere rapporter om let øget frekvens af misdannelser (medfødt hofte-luksation, kryptorkisme, hypospadi og anal atresi) må antityreoider midler alligevel anses for den bedste behandling af tyreotoksikose under graviditeten. *Propyltiouracil* antages at være førstevalgspræparat.

Systemiske midler mod infektionssygdomme

Penicilliner er ikke teratogene og kan anvendes under graviditeten. For *amoxicillin* + *clavulansyre* er erfaringsgrundlaget dog ringe. Dette gælder også for *cefalosporiner*.

Makrolider kan anvendes under graviditeten, og *erytromycin* anbefales, da der er god evidens for sikkerhed. Data er sparsomme for de nyere makrolider.

Tetracykliner (alle typer) bør ikke bruges under graviditet. Der er dokumentation for tand- og knogleskader hos barnet, medfødte misdannelser og maternal lever-skade. Klassisk ses en gullig-brun tand-misfarvning (som skyldes tetracykliners egenskaber som kelatorer, idet de bindes til calciumortofosfat, hvorpå de indbygges i tænderne). Tetracyklinbehandling kan desuden medføre øget forekomst af hypo-

spadi, ingvinalhernier og ekstremitetshy-poplasi. Maternal leverskade er sjælden og ses hyppigst efter højdosis i.v. behandling. *Aminoglykosider* er ikke dokumenteret teratogene i mennesker. I dyreforsøg er der set forbigående nyreskader efter høje doser (75 mg/kg), men dette er ikke genfundet hos mennesker. På baggrund af den begrænsede dokumentation og stoffernes velkendte oto- og nefrotoksicitet bør de imidlertid kun anvendes på tvingende indikation.

Quinoloner er vist at inducere brusklæsioner og artropati hos dyr. Der er begrænsede oplysninger om humane forhold, og trods meddelelser om misdannelser efter human brug er data for uensartede til at kunne påvise øget teratogenicitetsrisiko. Quinoloner frarådes alligevel under graviditeten, da risikoen ikke kan udelukkes.

Sulfonamider, trimetoprim og metronidazol, se ovenfor.

Antimykotika. Fluconazol er omtalt ovenfor. *Ketoconazol* anvendt systemisk i store doser er fundet teratogent i dyreforsøg. Der foreligger kun yderst sparsomme oplysninger om humane forhold, men midlet bør ikke anvendes i 1. trimester. Der ses ikke signifikante plasmakoncentrationer efter shampoo, og den teratogene risiko herved må anses for minimal.

Antivirale midler, se ovenfor.

Midler mod tuberkulose. Det vil altid være indiceret at behandle en gravid med tuberkulose, og behandlingen varetages af specialafdelinger. De fire stoffer, der anvendes som førstevalgspræparater i Danmark, er *rifampicin*, *isoniazid*, *etambutol* og *pyrazinamid*. Hverken isoniazid, etambutol eller pyrazinamid er fundet humanteratogene, og der foreligger kun dyreeksperimentelle holdepunkter for, at rifampicin skulle være embryotoksisk. Behandlingen skal gives uden reservationer.

Thomas Senderovitz
Hanne R. Christensen
Klinisk Farmakologisk Enhed
Bispebjerg Hospital