

Medicin til gravide og ammende – del 2

I forrige nummer af Rationel Farmakoterapi, RF 02/2005, bragte vi første del af denne artikel om medicin til gravide og ammende. Generelle forholdsregler vedrørende lægemiddelordination til gravide og ammende blev behandlet i første del af artiklen, ligesom specifik behandling med analgetika, antibakterielle midler, antidiabetika, antiepileptika, antihistaminer, antihypertensiva, antikoagulationsbehandling samt antivirale midler til gravide og ammende blev gennemgået. Her følger fortsættelsen af artiklen.

Astmamidler

Graviditet og amning

Behandling af gravide astmatikere følger de gængse retningslinjer, inklusive inhalations- og systemisk behandling med glukokortikoider. Salmeterol og budesonid er bedst undersøgt.

Dermatologiske midler

Graviditet og amning

Til svampeinfektioner i huden kan miconazol, terbinafin og nystatin anvendes lokalt. Systemisk brug af svampemidler frarådes. Ved brug af potente glukokortikoider på større hudområder opnås systemisk påvirkning på linje med peroral indgift. Midlerne bør ikke anvendes på brystvorterne kort før amning. Retinoider (isotretinoin og acitretin) er absolut kontraindiceret under graviditet. Risikoen for misdannelser er 28 %. Sammen med andre komplikationer medfører dette, at kun ca. 60 % af de eksponerede børn fødes normale.

Der bør anvendes sikker kontrception under behandlingen. Graviditet skal udsættes til 1 måned efter behandling med isotretinoin og 3 år efter acitretin. Erytromycin kan anvendes, hvis systemisk antibiotika mod akne er indiceret. Tetracyclin bør ikke anvendes under graviditet, da fostre eksponeret efter 20. uge kan få misfarvede tænder. Desuden er gravide særligt disponerede for tetracyclins hepatotoksiske bivirkninger.

Diuretika

Graviditet

Diuretika kan give elektrolytforstyrrelser hos fosteret, når det anvendes i sidste trimester. Thiazider kan give trombocytopeni. Diuretika er ikke teratogene. Muligvis er alle disse risici overvurderet, men diuretika hæmmer øgningen af plasmap volumen under graviditet. Hidtil har det været anbefalet, at diuretika kun undtagelsesvis anvendes under graviditet, fx ved svær hjer-teinsufficiens. Enkelte forfattere mener, at diuretika med fordel kan anvendes ved hypertension opstået før midten af graviditeten. Der er dog enighed om, at behandling ikke bør anvendes ved præeklampsi, hvor der ikke er nogen dokumenteret effekt. Indtil der er større konsensus om udvidelse af behandlingsindikationer med diuretika hos gravide, bør diuretika undgås under graviditet, specielt i sidste trimester.

Amning

Diuretika kan nedsætte mælke-

Marts 2005

Medicin til gravide og ammende –
del 2 side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

mængden. Furosemid, bedroflu-methiazid og spironolacton kan anvendes.

Fordøjelsesorganer

Graviditet og amning

Ved lettere dyspepsi kan magnesi-umoxid anvendes. Virker også let afførende. Ved svær dyspepsi, ulcus og reflux kan omeprazol anvendes. Ved obstipation, hvor fiberrig kost og rigeligt væskeindtag ikke er nok, kan volumenforøgende midler, fx laktulose, anvendes. Peristaltikfremmende midler (kontaktlaksantia som picosulfat) bør undgås pga. af risikoen for at fremkalde kontraktioner af glat muskulatur i uterus. Der er sparsom erfaring med anvendelsen af obstipantia som loperamid under graviditet og amning, hvorfor behandling hermed bør undgås.

Hvorvidt graviditetskvalme er indikation for medikamentel behandling må diskuteres med den enkelte kvinde. Graviditetskvalme kan i første omgang forsøges behandlet med hvile og kostændring til små kulhydratholdige måltider. Flere mindre placebokontrollerede studier antyder effekt på kvalme af blandt andet antihistaminer (odds ratio 0,2 (95% konfidensinterval 0,06-0,63)) og phentiaziner (odds ratio 0,09 (95% konfidensinterval 0,00-1,88)), men også af ingefær (odds ratio 0,06 (95% konfidensinterval 0,02-0,21)) og akupunktur + akupressur (minder om zoneterapi) (odds ratio 0,35 (95% konfidensinterval 0,12-1,06)) kontra placebo. På baggrund af den samlede datamængde bør antihistaminer og phentiaziner (se psykofarmaka) være førstevalgspræparater ved kvalme. Metoclopramid kan anvendes. Data vedrørende sikkerhed og effekt af ondansetron er begrænset. Vedrørende ingefær, se naturlægemidler.

Gynækologiske midler

Graviditet

Candidainfektioner kan ved symptomer behandles med vaginal applikation af miconazol. Systemisk behandling bør undgås pga. mistanke om teratogenicitet specielt

for itraconazol. Lav dosis af fluconazol (50-150 mg dagligt) synes ikke at medføre øget risiko for fosteret. Erytromycin kan anvendes ved infektion med klamydia. Azitromycin er formentlig ikke teratogent, men bør undgås på grund af begrænset erfaring. Ved gonoré kan pivampicillin og probenecid anvendes. Såfremt det drejer sig om penicillinresistente gonokokker, kan ceftriaxon anvendes. Bakteriel vaginose og trichomonas vaginalis behandles med metronidazol.

Amning

Mini-piller og lavdosis kombinationspræparater med gestagen og østrogen er forenelig med amning, når den er veletableret. En ringe mængde af hormonindholdet går over i mælken og kan absorberes af barnet, men der er ingen risiko for hormonpåvirkning. Spiraler med hormon udskiller kun dette i ganske ringe mængde, som ikke udgør nogen risiko for det ammende barn.

Kemoterapi

Cancer udvikles hos 1 af 1.000 gravide kvinder (brystcancer, cervixcancer, lymfom og melanom). Normalt anbefales abort, hvis sygdommen konstateres i 1. trimester. Hvis kemoterapi ikke kan udsættes til efter fødslen, og hvis abort ikke ønskes, kan kemoterapi komme på tale under graviditeten. Kemoterapi bør naturligvis undgås i 1. trimester, men synes sikkert i 2. og 3. trimester. Blandt 376 fostre eksponeret for kemoterapi fortrinsvis efter 1. trimester døde 19 (5 %) intrauterint og 4 (11 %) i neonatalperioden, 28 (7 %) var væksthæmmede, 18 (5 %) blev spontant født præmaturo, 15 (4 %) havde forbigående myelosuppression og 11 (5 %) havde malformationer. Heraf havde de 9 været udsat for kemoterapi i 1. trimester. Selvom sædceller kan skades af kemoterapi og stråling, findes ingen øget forekomst af genetiske defekter og medfødte misdannelser blandt børn med fædre, der tidligere havde fået kemoterapi eller stråling. Hos kvinder, der er be-

handlet for cancer, er der efter behandlingsafslutning ikke øget forekomst af spontane aborter eller medfødte misdannelser. Dog tilrådes tilbageholdenhed med fertilitetsbehandling af både mænd og kvinder især mellem behandlinger eller kort efter afsluttet behandling.

Midler mod sygdomme

i næse- og bihuler

Graviditet og amning

Ved rinit og akut sinusit bør førstevalg være saltvandsnæsespray. Oxymetazolin og xylometazolin kan anvendes i laveste rekommanderede doser som andenvalg. Ved kronisk sinusit og allergisk rinit kan intranasal steroid (fx beclometason) anvendes. Se endvidere antihistaminer.

Migrænemidler

Graviditet

Ved manglende effekt af ikke-farmakologisk behandling bør paracetamol betragtes om førstevalg, dernæst kodein og som tredjevalg ibuprofen. Se dog under analgetika. Findes et triptan indiceret, bør sumatriptan foretrækkes pga. det største datagrundlag. For over 1.500 registrerede tilfælde af in utero sumatriptan eksposition svarede misdannelsesfrekvensen til den forventede hyppighed i baggrundsbefolkningen.

Amning

Se analgetika. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet ved anvendelse af sumatriptan under amning. Risikoen for barnet vurderes at være minimal.

Naturmedicin

Generelt må der tilrådes tilbageholdenhed med at indtage naturmedicin under graviditet og amning. Der er beskrevet androgene bivirkninger (neonatal virilisering) hos et barn, hvis mor indtog sibirisk ginseng (*Eleutherococcus senticosus*), mens hun var gravid og de første 14 dage af amningen. Viriliseringen blev initialt tilskrevet ginseng, men blev senere knyttet til et andet plantestof i præparatet.

Nogle naturprodukter anvendes ligefrem til at fremkalde abort. Ligeledes er brugen af ingefær kontroversiel, dog mest på baggrund af teoretiske bivirkninger, der ikke er set hos mennesker. Anis og fennikel, der menes at kunne stimulere mælkeproduktionen, findes i amme-te, som sælges i Danmark. Både anis og fennikel indeholder essentielle olier, der synes at kunne give neurologiske symptomer hos barnet (sløvhed, opkastninger, nedsat sutteevne), hvis teen drikkes i mængder på to liter dagligt. Ud over mulige farmakologiske og fysiologiske påvirkninger vil indtagelsen af naturmidler kunne give smagsændringer af mælken og mulighed for sensibilisering af barnet.

Parasitologi

Graviditet

Børneorm kan behandles med pyrvin, da pyrvin praktisk taget ikke absorberes. Spoleorm, piskeorm og hageorm behandles med mebendazol, der sandsynligvis ikke er teratogent, men erfaring savnes. Mebendazol er ikke absolut kontraindiceret, men indikationen for behandling er en specialistopgave. Lus kan behandles med permethrin. Kæmning med lusekam hver anden dag i 14 dage kan være et non-farmakologisk alternativ.

Amning

Pyrvin, mebendazol og permethrin kan anvendes.

Psykofarmaka

Graviditet

For alle grupper af psykofarmaka gælder, at hvis indikationen er til stede, bør den nødvendige behandling/profylakse iværksættes for blandt andet at undgå suicidier. Ved indikation for medikamentel antidepressiv behandling af gravide kan tricycliske antidepressiva og SSRI-præparatet fluoxetin anvendes. Kun for fluoxetin er der i produktresuméet anført, at det kan anvendes under graviditet. Formentlig gælder det samme for citalopram og formentlig også sertralin. Vedrørende tricycliske antide-

pressiva bør vælges et præparat, hvor det er muligt at monitorere serumkoncentrationen, fx nortriptylin, for at sikre lavest mulige terapeutiske niveau. Nortriptylin er desuden det mindst antikolinerge tricycliske antidepressivum og vil i mindre omfang forværre ortostatisk hypotension under graviditet.

For antipsykotika findes flest data vedrørende phenthiaziner (fx fluphenazin, perphenazin og chlorpromazin), der ikke er fundet teratogene. Formentlig er haloperidol og zuclopenthixol heller ikke teratogene, men der findes langt færre data om disse præparater. For at undgå/reducere postpartumpåvirkning af barnet (se senere) kan det overvejes at seponere behandlingen 5-10 dage før forventet fødsel, hvis moderens tilstand tillader dette. Dette er ikke evidensbaseret. Atypiske antipsykotika bør undgås på grund af sparsomme data vedrørende teratogenicitet. (Olanzapin er bedst undersøgt, og de tilgængelige data tyder ikke på, at olanzapin besidder et væsentligt teratogent potentiale.)

Benzodiazepiner i 1. trimester indebærer muligvis en let forøget risiko for misdannelser. Ved brug nær termin kan nyfødte udvise »Floppy Child Syndrom« (hypotermi, hypotoni, apnø, sutteproblemer) eller abstinenssymptomer. Brugen af benzodiazepiner bør undgås under graviditet.

Uanset hvilket af ovennævnte psykofarmaka, der anvendes, bør barnet observeres for abstinenssymptomer som takykardi, takypnø, irritabilitet og truende kramper.

Litium øger risikoen for kardiovaskulære malformationer (Ebsteins anomali). Risikoen er bestemt til 1-2 børn per 1.000 fødte. Litium bør derfor undgås, specielt i første trimester, men hvis seponering er vanskelig, og kvinden ønsker at blive gravid – eller måske allerede er gravid – kan behandlingen fortsætte, men udvidet ultralydsundersøgelse (type 2 scanning) og føtal ekkokardiografi (16.-18. uge) bør foretages. Opgørelser over anvendelse af lamotrigin til gravide

tyder ikke på øget risiko. Udsagnet er dog endnu behæftet med en vis usikkerhed.

Amning

Paroxetin, sertralin, nortriptylin, clomipramin, amitriptylin og dosulepin kan anvendes. Der er mistanke om, at fluoxetin kan akkumuleres i barnet, hvorfor det ikke bør anvendes under amning. Data vedrørende citalopram er begrænsede.

Dosis bør indtages som en enkelt daglig dosis, se i øvrigt Tabel 2 (første del af artiklen, RF 02/2005). Der er beskrevet neuropsykologiske påvirkninger af børn, som er blevet tilskrevet antipsykotika i mælken. Da erfaringsgrundlaget derudover er ringe, tilrådes amning ikke under behandling med antipsykotika. Benzodiazepin bør kun anvendes på speciel indikation, da der er risiko for påvirkning af specielt nyfødte – læse mere herom på irf.dk. Litium udskilles i modermælken i en sådan mængde, at det kan måles i barnets blod. Der er beskrevet flere tilfælde af bivirkninger og egentlig forgiftning hos børn pga. litium i mælken. Derfor fraråder nogle forfattere amning, mens andre foreslår, at amning kan foregå under tæt observation af barnet, som skal have målt S-litium.

Rejseprofylakse

Graviditet

I almindelighed skal vaccination af gravide undgås, særligt i første trimester. Hvis der foreligger en konkret risikofyldt eksposition kan vaccination udføres. Vaccination til en ikke erkendt gravid er ikke i sig selv indikation for abort. Se Tabel 3.

Generelt tilrådes, at ikke-immune gravide kvinder afstår fra at rejse til malariaområder, fordi de har et mere alvorligt forløb af malaria end ikke gravide. Malaria hos gravide kan føre til abort, for tidlig fødsel, væksthæmning og dødsfald. Klorokin og proguanil kan anbefales som kemoprofylakse til gravide. Hvis proguanil anvendes, bør der formentlig suppleres med folinsyretilskud. Anvendelse af mefloquin til gravide er kontroversiel.

Tabel 3. Anvendelse af vacciner til gravide, hvis der foreligger en konkret risikofyldt eksposition.

Inaktiverede vacciner Kan anvendes til gravide	Levende vacciner Bør ikke gives til gravide
difteri og tetanus, alene eller i kombination	BCG
gammaglobulin	gul feber
hepatitis A	kolera – oral (CVD 103)
hepatitis B	MFR*
influenza	morbilli*
japansk encephalitis	polio – oral
kolera – oral (WC/rBS)	tyfus – oral
kolera – parenteral	varicel/zoster
meningokok	
pneumokok	
poliomyelitis, salk	
rabies	
TBE	
tyfus – parenteral	

* Pga. en teoretisk risiko for fosteret bør graviditet undgås 3 måneder efter vaccination.

Mens produktresumeeet anbefaler, at mefloquin kun anvendes på tvingende indikation under hele graviditeten og slet ikke som profylakse, har WHO sanktioneret, at mefloquin kan bruges til gravide i 2. og 3. trimester i særlig høj risiko (ikke specificeret nærmere). Indtagelse af mefloquin før erkendt graviditet vil ikke være indikation for abort. Sidstnævnte gør sig også gældende for Malarone, der er kontraindiceret i hele graviditeten pga. sparsomt humant datagrundlag. Kinin kan anvendes terapeutisk.

Amning

Amning kan fortsætte under enhver vaccination. Klorokin og proguanil kan anvendes.

Rygeophør

Graviditet

Rygning er den største modificerbare risikofaktor for graviditetsrelateret morbiditet og mortalitet i de industrialiserede lande. Der findes ingen faste indikationer for anvendelse af rygeafvænningsprodukter hos gravide. Der har heller ikke været vist nogen effekt af nikotinsubstitution på rygeophør hos gra-

vide kvinder, muligvis pga. for lav dosis hos de meget nikotinafhængige kvinder, der fortsat ryger på trods af graviditet. For at få mindst mulig nikotinpåvirkning af barnet anvendes primært intermitterende dosering med tyggegummi, tabletter eller rygeinhalator. Hvis kvinden pga. kvalme dårligt tåler peroral dosering, kan plastre i stedet anvendes 16 timer/døgn. Styrken af præparaterne vælges efter vanlige retningslinjer eller højere end til ikke-gravide kvinder. Der er begrænset erfaring med anvendelse af bupropion under graviditet. Indtil videre tilrådes tilbageholdenhed.

Amning

Nikotinsubstitution kan anvendes. Overførslen af nikotin til mælken er minimal.

Thyreoideterapi

Graviditet og amning

Maternel hypertyreose er forbundet med øget neonatal mortalitet, flere spontane aborter, lav fødselsvægt, for tidlig fødsel samt flere kongenitte misdannelser. Behandlingen af hypertyreose er næsten altid medicinsk. Førstevalgspræpa-

rat er ofte propylthiouracil, der også kan anvendes under amning. Under amning bør barnets TSH kontrolleres. Ingen misdannelser har med sikkerhed været forbundet med propylthiouracil. Føtal struma og forbigående hypotyreose hos det nyfødte barn er beskrevet.

Maternel hypotyreose er sjælden, da tilstanden er forbundet med infertilitet. Behandlingen er levotyroxin, der ikke regnes som teratogent, og som også kan anvendes under amning.

Øjenmidler

Graviditet og amning

Som øjendråber kan antazolin/nafazolin og dexametason anvendes mod allergi. Lokalbehandling med kloramfenikol og fusidin kan anvendes ved infektion.

Tvivlsspørgsmål

Råd og vejledning til gravide og ammende kan være en kompleks opgave, der kræver en større, tidskrævende litteraturgennemgang, især hvis abort overvejes pga. lægemiddelindtagelse før erkendt graviditet. Information og vejledning til fagpersoner fås ved Lægemiddelinformationscentraler på landets 5 klinisk farmakologiske enheder på Århus Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Bispebjerg Hospital, H:S Gentofte og H:S Rigshospitalet. Deres adresser og telefonnumre kan ses på www.irf.dk under links.

Hanne Madsen

Klinisk farmakologisk afdeling
Odense Universitetshospital