

# Rationel FARMAKOTERAPI

# 2

## Medicin til gravide og ammende – del 1

At skulle ordinere lægemidler til gravide og ammende kan give anledning til bekymring hos ikke blot patienten, men også hos lægen. Under graviditeten relaterer bekymringen sig primært til risikoen for misdannelser.

Ved medicinsk behandling af de fleste lidelser i graviditeten er frykten for lægemiddelinducerede misdannelser overdreven. En fejlagtig overdreven frygt for at behandle gravide medicinsk kan medføre insuffICIENT behandling, unødvendige lidelser for den gravide eller abort af fuldstændig normale børn. Det er derfor væsentligt at slå fast: *Lægemiddelforårsagede misdannelser er sjældne.* Der var fra 1968 til 1995 ca. 1,8 millioner fødsler og 327 indberetninger om lægemiddelforårsagede misdannelser til Bivirkningsnævnet. Forekomsten af medfødte misdannelser i baggrundsbefolkningen er ca. 4 %, hvis både større og mindre misdannelser medregnes. Lægemiddelinducerede kongenitte misdannelser udgjorde således mindre end 0,5 % af alle medfødte misdannelser. Det svarer til, at der fødes ca. 15 børn årligt med lægemiddelforårsagede misdannelser. 44 % af gravide danske kvinder har anvendt mindst ét receptpligtigt lægemiddel under graviditeten. Risikovurdering af lægemidler til gravide er tidligere behandlet i Rationel Farmakoterapi (7/2002). I fremtiden kan man endvidere forvente flere resultater på baggrund af Den Nationale Fødselskohorte, der med data fra små 100.000 graviditeter for perioden fra første

graviditetsbesøg til barnet er 18 måneder vil give informationer om bl.a. farmakoterapeutiske forhold.

### Medikamentel behandling før erkendt graviditet

Indtagelse af et lægemiddel før erkendt graviditet vil yderst sjældent være indikation for abort. Kun visse cytostatika og retinoider kan resultere i anbefaling af afbrydelse af svangerskabet.

Det registreres ikke i Danmark, hvor mange provokerede aborter der gennemføres årligt på grund af utilsigtet indtagelse af et muligt teratogent lægemiddel. Optællinger fra delstaten South Australia i Australien har vist, at kun 1-2 promille af provokerede aborter skyldes frykten for misdannelser på grund af indtagelse af lægemidler (personlig meddelelse). Overført til danske forhold svarer det til, at 23 kvinder i Danmark hvert år får foretaget abort på grund af en sådan frygt. I Danmark får ca. 15.000 kvinder hvert år foretaget en provokeret abort.

### Lægemiddelbehandling af gravide

Medikamentel behandling kræver hos alle patienter – men særligt hos gravide – en velbegrunnet indikation. Hos kvinder med kronisk sygdom (astma, hiv, epilepsi eller endokrinologiske lidelser, fx diabetes) mindskes risikoen for fosteret ved, at moderens grundsygdom er velreguleret før graviditet og under graviditeten. En dårligt reguleret kronisk sygdom hos moderen indebærer en større risiko for fo-

Februar 2005

**Medicin til gravide og ammende –  
del 1 side 1**

**Gamle COX-2 hæmmere er ikke  
mere sikre side 4**

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

steret end en eventuel skadelig virkning af lægemidlet. I tilfælde med svagere behandlingsindikation bør seponering overvejes. En dårligt reguleret sygdom kan også medføre nedsat fertilitet. I øvrigt anvendes behandlingsprincipper som anført i Tabel 1.

### Lægemiddelbehandling af ammende

Når man skal behandle en ammende kvinde, er det sjældent nødvendigt at seponere amningen. Selvom de fleste lægemidler udskilles i mælken, findes de oftest i en så lav koncentration, at det er uden betydning for det diende barn. Det er oftest få procent af den dosis, der gives til moderen, som forekommer i mælken. Desuden forekommer der tilbage-diffusion af lægemiddel fra mælken til plasma. Udmalkning fra brystet skal derfor kun anvendes for at have mælk til senere anvendelse eller på grund af brystspænding – ikke for at fremme udskillelse af lægemiddel fra mælken.

Koncentrationen, som et lægemiddel vil opnå i mælken, afhænger blandt andet af dosis, tid mellem medicinindtagelse og amning samt moderens metaboliserings-evne. Hos mødre med en kronisk sygdom, der allerede har været behandlet med medicin under graviditeten (f.eks. antiepileptika), er seponering unødvendig for de fleste præparater i ammeperioden, da barnet har været udsat for langt større koncentrationer in utero, idet de fleste medikamenter passerer blod-placenta-barrieren nemmere, end de udskilles i mælken. Behandlingsprincipper anvendes som anført i Tabel 2.

### Specifikke lægemidler

#### Analgetika

##### Graviditet

Paracetamol kan anvendes. NSAID-behandling bør undgås i 1. og 3. trimester og til kvinder som planlægger graviditet. Alle NSAID bør kun anvendes i lavest effektive dosis i kortest mulig tid under graviditet. Størst erfaring har man med acetylsalicylsyre og ibuprofen. NSAID anvendt i 1. trimester i mere end én uge øger muligvis risikoen med 80 % for spontan abort (hazard ratio 1,8). Desuden peger større epidemiologiske studier på, at NSAID øger risikoen for kardielle misdannelser med odds ratio 1,86 (95% konfidensinterval 1,32-2,62) og læbe-gane-spalte odds ratio 2,62 (95% konfidensinterval 1,01-6,78). Alle NSAID bør undgås i 3. trimester, hvor stoffernes prostaglandin-hæmmende virkning medfører risiko for præmatur lukning af ductus arteriosus samt hæmning af uteruskontraktioner. Desuden kan NSAID's trombocythæmmende effekt medføre øget blødningsrisiko hos mor og barn. Morfin, kodein og petidin er formentlig ikke teratogene, men bør kun anvendes i korte tid på grund af risikoen for abstinenser hos den nyfødte. Der er desuden risiko for neonatal respirationsdepression. Der er sparsomme data for tramadol, som derfor bør undgås.

##### Amning

Paracetamol, NSAID (dog ikke acetylsalicylsyre) og kodein kan anvendes i almindelig dosering, uden at der er påvist påvirkning af barnet. Til stærke smerter kan morfin benyttes. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos børn, hvis mødre

ammede under morfinbehandling. Morfin bør foretrækkes frem for petidin, hvis aktive metabolitter har meget lang udskillelsestid.

### Antibakterielle midler til systemisk brug

#### Graviditet

Ved cystitis kan pivampicillin, pivmecillinam, sulfa og nitrofurantoin anvendes under hele graviditeten. Man har tidligere anbefalet tilbageholdenhed med sulfa i slutningen af graviditeten på grund af en teoretisk risiko for kernicterus, men risikoen herfor er minimal, og der er aldrig beskrevet sikre tilfælde af kernicterus udløst af sulfametizol-behandling. Pyelonefrit kan behandles med ampicillin og cefuroxim. Supplerende behandling med metronidazol kan anvendes. Ved alvorlige systemiske infektioner kan gentamicin anvendes. Ved luftvejsinfektioner kan penicillin og ampicillin anvendes. Sekundært kan erytromycin og dernæst cefuroxim anvendes. Ciprofloxacin er formentlig ikke teratogent, men har specielt i dyreforsøg givet brusk-skader hos fostre. Derfor bør ciprofloxacin ikke anvendes, da stoffet oftest kan erstattes af de alerede nævnte antibiotika.

#### Amning

Alle ovenfor nævnte antibiotika kan anvendes. De kan alle allergisk sensibilisere barnet. Amning kan også foregå under ciprofloxacinbehandling, såfremt infektionen ikke kan behandles med de ovenfor nævnte antibiotika. Der er ikke rapporteret om nogen sikre bivirkninger hos børn relateret til anvendelse af metronidazol under amning. Korttidsbrug eller lavdosis regime bør foretrækkes.

### Antidiabetika

#### Graviditet

Diabetes mellitus type 1 og 2 (DM) samt gestationel diabetes mellitus (GDM) skal behandles, så blodsukkeret bliver normalt. Dårligt behandlet DM er forbundet med øget forekomst af spontane aborter, maternel morbiditet, perinatal mortalitet og medfødte misdannelser.

Tabel 1. Lægemiddelbehandling af gravide.

- Nye lægemidler bør undgås, da ingen prækliniske undersøgelser kan udelukke risiko for det humane foster.
- Behandling i 1. trimester bør undgås, da risikoen for organskade er størst i denne periode.
- Undgå så vidt muligt peroral dosering. Anvend i stedet lokal applikation eller inhalation
- Anvend lavest mulig dosis, fordel døgndosis på flere daglige doser og styr behandlingen ved måling af plasmakoncentrationen, hvis det er muligt.
- Samtidig behandling med flere forskellige lægemidler samt kombinationspræparater bør undgås.

Under graviditeten behandles både DM og GDM med diæt og insulin. Indtil videre undgår man almindeligvis orale antidiabetika på grund af mistanke om teratogen effekt, forlænget føtal hyperinsulinæmi og neonatal hypoglykæmi. Dette er muligvis under forandring. Ligeledes vil nye insulinanaloger muligvis kunne anvendes.

#### Amning

Insulin kan anvendes. I ammeperioden er insulinbehovet ofte nedsat.

#### Antiepileptika

##### Graviditet

Misdannelser optræder 2-3 gange hyppigere blandt børn af mødre med epilepsi end i baggrundsbefolkningen. Nyere studier tyder på, at dette primært skyldes den teratogene effekt af antiepileptika.

Behandlingen af gravide epileptikere er en specialistopgave. Men egen læge bør informere kvinder i antiepileptisk behandling om at henvende sig til deres neurolog/epileptolog, inden de bliver gravide. Før graviditeten bør behandlingen med antiepileptika justeres til færrest mulige medikamenter – helst monoterapi – i lavest mulige dosis, og dosis bør deles i mindst 2 daglige doser. Der er endnu ikke evidens for at anbefale ét antiepileptikum frem for et andet, men foreløbige studier kunne tyde i retning af, at valproat er forbundet med størst risiko for misdannelser og lamotrigin med mindst risiko. Udsagnet er dog usikkert. Patienten bør sættes i profylaktisk behandling med folinsyre, 5 mg dagligt ved ældre antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, carbamazepin, valproat) og 0,4 mg dagligt ved nyere antiepileptika for at forebygge neuralrørsdefekter. Behandlingen fortsættes i 1. trimester. Da mange graviditeter ikke er planlagt, bør man diskutere med fertile epileptikere, om der er indikation for tilskud af folinsyre.

#### Amning

Alle kan amme uanset antiepileptisk behandling. Barnet skal observeres for sedation – især præmature. Se i øvrigt Tabel 2.

Tabel 2. Lægemedelbehandling af ammende.

- Undgå peroral medicin. Anvend i stedet lokal applikation eller inhalationsmedicin.
- Vælg præparater der passerer over i modermælken i mindst mulig mængde.
- Ordiner korttidsvirkende medicin. Medicinen tages lige efter amningen for at få lavest mulig koncentration i mælken på ammetidspunktet.
- Retard-præparater indtages lige før barnets længste soveperiode. Eventuelt kan der gives modermælkserstatning om natten.
- Observer barnet for bivirkninger (for eksempel irritabilitet, sløvhed og sutteevne). Ved mistanke om påvirkning af barnet måles dets serumkoncentration, hvis det er muligt.

#### Antihistaminer

##### Graviditet og amning

Behandling med systemisk antihistamin er kontroversiel. Cetirizin kan anvendes. Loratadin bør så vidt muligt undgås, da der nylig er rejst mistanke om hypospadi. Cetirizin har været på markedet i mere end 12 år, uden at der har været rapporteret misdannelser. Erfaring med antihistaminer anvendt som næsespray savnes.

#### Antihypertensiva

##### Graviditet og amning

Behandling af gravide med hypertension er en specialistopgave. Metyldopa, labetalol samt verapamil kan anvendes både under graviditet og amning. ACE-hæmmere og angiotensin II antagonister er kontraindiceret på grund af risiko for bl.a. oligohydramnios samt føtal og neonatal nyresvigt ved anvendelse i 2. og 3. trimester, men anvendelse i 1. trimester er ikke indikation for abort.

#### Antikoagulationsbehandling

##### Graviditet

Behandling med warfarin medfører risiko for både blødninger, aborter, dødfødsel og neonatal død. Specielt anvendt i 1. trimester er der også risiko for misdannelser. Risikoen for fosterskader vurderes til 20-30 %. Ufraktioneret heparin og lavmolekylært heparin (LMH) passerer ikke placenta og kan anvendes under graviditet. LMH anvendes ved behov for forebyggelse og behandling af venøs tromboembolisk sygdom.

#### Amning

Warfarin, ufraktioneret heparin og lavmolekylært heparin kan anvendes.

#### Antivirale midler

##### Graviditet

Aciclovir er næppe teratogent, men erfaringsgrundlaget er beskedent. Generelt medfører primær herpes genitalis stor risiko for neonatal smitte, hvorimod recidiverende herpesudbrud kun udgør en meget lille smitterisiko for den nyfødte. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har udarbejdet udførlige retningslinjer for udredning og behandling med aciclovir af både primær og recidiverende herpes ([www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)).

Herpes zoster hos gravide medfører ingen risiko for barnet, der har materielle antistoffer. Herpes zoster giver som hovedregel ikke anledning til behandling under graviditet. Herpes zoster i øjet behandles dog.

Gravide hiv-patienter bør altid have optimal kombinationsbehandling, og igangværende behandling bør ikke afbrydes. Behandling kombineret med sectio reducerer risikoen for smitte til barnet fra ca. 20 % til ca. 2 %.

#### Amning

På grund af risiko for smitteoverførsel frarådes hiv-smittede at amme. Aciclovir kan anvendes.

(Fortsættes i næste nummer)

Hanne Madsen

Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet

Dine patienter kan læse om medicin til gravide og ammende på [www.medicinmedfornuft.dk](http://www.medicinmedfornuft.dk)

## Gamle COX-2 hæmmere er ikke mere sikre

Data fra nye studier stiller kraftigt spørgsmål ved den kardiovaskulære sikkerhed af COX-2 selektive stoffer. Det skærper interessen for sikkerheden af de ældre NSAID – specielt de mere COX-2 selektive. Se COX-2 selektivitet i tabellen.

### Gastrointestinal sikkerhed

Brug af NSAID forårsager i gennemsnit komplicerede gastrointestinale hændelser hos 0,2 % af brugerne. Denne risiko varierer for forskellige NSAID og er stærkt dosisafhængig. Meloxicam, etodolac og nabumeton er i flere undersøgelser vist at ligge i den lave ende af bivirkningsskalaen, men spørgsmålet er, om de klinisk er mere sikre end f.eks. ibuprofen og diclofenac, som – givet i relevante doser – også ligger i den lave ende, men er meget billigere (se tabel).

### Meloxicam

Studier, hvor meloxicam sammenlignes med andre NSAID, viser kun lidt mindre dyspepsi m.m. (4-5 %), når dosis er 7,5 mg. I studier med 15 mg er der ingen forskel. Der findes ingen sammenlignende studier ud over 24 uger, hvorfor det ikke kan konkluderes, at langtidsbrug af meloxicam er mere sikker end andre NSAID – selv ved lav dosis.

### Etodolac

I korttidsstudier (4-12 uger) findes ingen forskel i bivirkninger mellem etodolac og forskellige NSAID. I et 3-årigt studie var forekomsten af gastrointestinale ulcera og blødning signifikant lavere for etodolac 300 og 1.000 mg (0,3-0,5 %) end for ibuprofen 2.400 mg (2 %). Der var ingen tilfælde af perforation i nogen af grupperne. Dosis af ibuprofen er dog for høj til, at det kan konkluderes, at etodolac er mere sikker end ibuprofen eller andre NSAID i sammenlignelige doser (se tabel). Et epidemiologisk studie fandt meget lille forskel mellem etodolac og naproxen i det totale antal gastrointestinale blødninger (forskul 0,5 %), men ingen signifikant forskel i de komplicerede hændelser. Som for celecoxib forsvandt forskellen ved samtidig brug af acetylsalicylsyre i lav dosis.

### Nabumeton

Nabumeton er ikke COX-2 selektiv, men metaanalyser har – over for en blanding af flere NSAID i ofte ret høje doser – fundet signifikant mindre risiko for gastrointestinale hændelser (perforation, ulcus og blødning – 0,06 % versus 0,92 %). I undersøgelser (op til 6 måneders varighed) med direkte sammenligning mellem nabumeton og fx diclofenac eller naproxen er der imidlertid ingen forskel i forekomsten af ulcus, blødning eller perforation. I et epidemiologisk studie blev 18.424 patienter fulgt i 6 måneder efter ordination af nabumeton, naproxen, diclofenac og diclofenac i kombination med misoprostol (Arthrotec). Frekvensen af dødsfald opgjort efter 6 måneder var hhv. 1,1 %, 3,0 %, 2,3 % og 1,6 %. Det var ikke muligt at identificere årsagen til død, hvorfor det er svært at drage håndfaste konklusioner om lægemidlenes indflydelse. Der er således ikke sikker evidens for rutinemæssigt at anbefale nabumeton frem for naproxen, diclofenac eller ibuprofen.

### Kardiovaskulær sikkerhed

I nye langtidsstudier (APO og APPROVe-studiet) er der fundet en øget forekomst af AMI, apopleksi og kardiovaskulær død for flere nye COX-2 hæmmere (0,6-0,7 %). Et tredje langtidsstudie (ADAPT) blev afbrudt efter 3 år, da man fandt flere kardiovaskulære hændelser for naproxen end for placebo. Resultatet er i modstrid med epidemiologiske studier, hvor naproxen i nogle studier har beskyttet mod AMI og tromboemboliske kardiovaskulære hændelser. De ende-

lige resultater af ADAPT-studiet må derfor afventes. I Lægemiddelstyrelsens bivirkningsregister findes ingen rapporter om alvorlige kardiovaskulære hændelser for naproxen.

Der findes ingen randomiserede undersøgelser i litteraturen, som har tilstrækkeligt patientmateriale og varighed (2-3 år) til at belyse den kardiovaskulære sikkerhed ved kronisk brug af ældre NSAID inkl. meloxicam, etodolac og nabumeton. Kun et enkelt epidemiologisk studie har fundet signifikant flere tilfælde af AMI hos tidligere langtidsbrugere af NSAID samt en tendens til en lille øget risiko ved brug af høje doser.

### Konklusion

Der er ikke evidens for, at nabumeton, etodolac og meloxicam resulterer i færre komplicerede gastrointestinale hændelser end fx ibuprofen eller diclofenac, da undersøgelserne enten er for korte, anvender for lave doser, eller opgørelserne er for usikre. Samtidig brug af ASA synes endvidere at ophæve en eventuel fordel. En lille, men mulig kardiovaskulær risiko kan hverken be- eller afkræftes på det foreliggende grundlag, men en sammenhæng mellem høj COX-2 selektivitet og kardiovaskulær risiko er sandsynlig. Da prisen for de tre lægemidler er 4-5 gange højere, anbefaler IRF fortsat ibuprofen og diclofenac, hos risikopatienter evt. til læg af syrehæmmende behandling, og selvfølgelig er paracetamol fortsat førstevalg.

Dorte Glinthborg  
Institut for Rational Farmakoterapi

Tabel. De klinisk mindst gastrotoksiske NSAID listet efter COX-2 selektivitet.

| COX-2 selektivitet | Lægemiddel                | Ekvivalente doser | Pris for billigste synonympræparat |
|--------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Mest ↑             | Etoricoxib (fx Arcoxia)   | 60-120 mg         | 12,25-13,00 kr.                    |
|                    | Etodolac (fx Todolac)     | 400-600 mg        | 6,10-8,80 kr.                      |
|                    | Meloxicam (fx Mobic)      | 7,5-15 mg         | 4,00-5,50 kr.                      |
|                    | Celecoxib (fx Celebra)    | 200-400 mg        | 10,40-19,40 kr.                    |
|                    | Diclofenac (fx Diclon)    | 100-150 mg        | 1,55-2,40 kr.                      |
|                    | Ibuprofen (fx Ibumetin)   | 1.200-1.800 mg    | 1,10-1,70 kr.                      |
|                    | Naproxen (fx Naproxen NM) | 500-1.000 mg      | 1,90-2,90 kr.                      |
| Mindst ↓           | Nabumeton (fx Relifex)    | 1.000-2.000 mg    | 5,05-10,05 kr.                     |