

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Hyppige farmakologiske problemstillinger i svangerskabet

Tina Bergmann Futtrup¹ og Jon Trærup Andersen^{2,3}

Gravides brug af lægemidler diskuteres ofte. Lægemiddelbehandling af gravide medfører, at både den kommende mor og fosteret eksponeres. Lægemidlet og dets metabolitter kan endog være til stede i højere koncentrationer i fosteret end i moderen.

Thalidomiskandalen i 1960'erne, hvor brugen af et potent teratogent lægemiddel til behandling af graviditetskvalme førte til, at tusinder af børn blev født med svære misdannelser, er ikke glemt, og både fagfolk og gravide er ofte bekymrede ved brug af medicin under svangerskabet. Sundhedsstyrelsen anbefaler da også, at gravide skal bruge så lidt medicin som muligt [1].

Bekymringen kan dog medføre, at ikke-skadende lægemidler tillægges fosterskadelige effekter. Studier har vist, at gravide med kroniske lidelser som fx astma og nedsat stofskifte samt almindelige akutte infektioner behandles mindre end ikke-gravide, hvilket giver risiko for underbehandling [2-5]. Desuden undlader en del af de gravide selv at tage deres medicin. Der er dog sjældent grund til stor bekymring for fosteret ved brug af lægemidler i svangerskabet.

Risikovurdering

Vurdering af den reelle risiko ved et lægemiddel kompliceres af, at 3-4% af børn fødes med en misdannelse, hvis reelle årsag sjældent kendes. Der er altså en baggrundsrisiko, som ofte estimeres til 3,5%. Med udgangspunkt heri kan man statistisk estimere, at:

- 200 1. trimester-eksponerede giver god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for at konkludere, at den reelle risiko er højst tre gange højere end baggrundsrisikoen.
- 700 1. trimester-eksponerede giver god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for at konkludere, at den reelle risiko er højst to gange højere end baggrundsrisikoen.
- Vurdering af risikoen for specifikke misdannelser kræver data fra mange tusinde graviditeter.

Relativt få lægemidler med højt teratogent potentiale kendes, men gruppen omfatter retinoider (fx isotretinoin) og thalidomid, som medfører misdannelser hos op til 35% af 1. trimester-eksponerede. Ved eksponering for disse lægemidler i 1. trimester skal patienten henvises til en læge med ekspertise og erfaring inden for teratologi med henblik på evaluering, vejledning og opfølgning, da svangerskabsafbrydelse kan overvejes. Utløst eksponering for stort set alle andre lægemidler giver ikke anledning

til at anbefale svangerskabsafbrydelse. Det skønnes, at 1% af medfødte misdannelser skyldes farmaka [6].

Der er pligt til at indberette en formodet bivirkning til Lægemiddelstyrelsen ved mistanke om, at et lægemiddel er årsag til medfødt misdannelse.

Aktuelle data

Ca. 65% af gravide i Danmark anvender mindst ét receptpligtigt lægemiddel i graviditeten. Tallet har været stabilt gennem de seneste ti år, og gravide over 40 år anvender hyppigst receptpligtige lægemidler [7]. Dertil kommer anvendelsen af håndkøbsmedicin, der ikke er estimeret blandt gravide.

De ti hyppigst indløste lægemidler på recept udgør ca. 40% af alle receptindløsninger i graviditeten (Tabel 1). Der er primært tale om antibiotika til behandling af urinvejsinfektion og øvre og nedre luftvejsinfektioner, smertestillende, behandling af hypothyreose samt lidelser, der hyppigt forekommer i graviditeten som fx hæmorrhoider, kvalme og reflux [7].

Overvejelser ved lægemiddelbehandling og ved konstatering af graviditet

Gravide med kroniske lidelser bør om muligt planlægge deres graviditet, og det er væsentligt at sikre, at deres kroniske lidelse er optimalt farmakologisk behandlet før graviditeten.

Alvorlige tilstande som fx astma, infektioner, diabetes eller epilepsi skal al-

1) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Tabel 1. De ti hyppigste lægemidler udleveret på recept i graviditeten i 2017.

Lægemiddel	Indikation (formodet)	Andel af gravide, der indløser recept, %
Pivmecillinam	Urinvejsinfektion	18,0
Penicillin V	Infektion	11,4
Fluocortolon og lidocain	Hæmorider	7,7
Paracetamol	Smerter	5,6
Progesteron	Fertilitetsbehandling	5,3
Levothyroxin	Hypothyreose	3,0
Metoclopramid	Kvalme	2,9
Hydrocortisonbutyrat	Fx eksem	2,8
Næsespray mometason	Allergisk rhinitis	2,3
Omeprazol	Refluks	2,2

tid behandles uanset graviditet, men man bør som altid sikre, at behandlingsindikationen er korrekt. Nonfarmakologisk behandling bør altid overvejes. Hvis et lægemiddel udskrives, bør man primært anvende det, der er størst erfaring med under graviditet. Den lavest mulige effektive dosis bør anvendes, og hvis muligt bør monoterapi vælges.

Kvinder, som er blevet gravide under igangværende behandling, bør tilbydes en gennemgang af deres medicin. En velbegrunnet individuel risikovurdering kan afhjælpe ubegrundet bekymring hos den gravide og hendes familie, og unødvendig diagnostik og evt. afslutning af en sund graviditet kan undgås. Hvis en sundhedsperson er i tvivl om risikoen ved et bestemt lægemiddel, tilbyder de kliniske farmakologiske afdelinger i de forskellige regioner vejledning (se infoboks).

Antibiotika

Bakterielle infektioner kan ikke kun true moderen, men også komplicere graviditeten med fx spontan abort eller for tidlig fødsel. Visse mikroorganismer kan også påvirke fosteret og direkte skade det, og bakterielle infektioner kan være forbundet med høj feber, der mistænkes for at kunne medvirke til misdannelser. Længerevarende høj feber bør derfor sænkes med paracetamol eller i 2. trimester med ibuprofen.

Penicillinerne er de bedst undersøgte antibiotika. De passerer placenta og kan måles i amnionvæsken. Data fra mange tusinde graviditeter viser, at penicillin V, amoxicillin, flucloxacillin, pivmecillinam og ampicillin

kan anvendes i hele graviditeten [8]. Cefalosporinerne, som fx cefalexin, kan også anvendes, men grundet begrænsede data vedr. behandling af gravide bør anvendelse kun ske, hvis fordelene opvejer risiciene. Cefalosporiner bør kun anvendes i primærsektor under særlige vilkår, fx hvis resistensbestemmelse kræver det, eller til gravide med penicillinallergi og behandlingskrævende infektion [8, 9].

Makrolider bør så vidt muligt ikke bruges under graviditet grundet begrænsede data, men ved penicillinallergi eller hvis resistensbestemmelse kræver det, kan de anvendes. Blandt makroliderne er der størst erfaring med anvendelse af erythromycin til gravide [8]. Tetracyclinerne, der placerer placenta, er ikke associeret med misdannelser. Derimod binder de til calcium i de udviklende tænder, der fra svangerskabets 16. uge mineraliseres. Derved indbygges tetracyclin i tænderne, hvilket kan give permanent misfarvning. Doxycylin har lavere affinitet og binder derfor svagere til calcium end de ældre tetracycliner, hvorfor risikoen i teorien er mindre ved anvendelse af doxycylin. Alle tetracyclinerne er ifølge produktresuméerne kontraindicerede under graviditet. Hvis tvingende omstændigheder nødvendiggør behandling i 1. trimester, kan dette dog undtagelsesvis finde sted [8-10].

Analgetika

Emnet er behandlet i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi (juni 2016 [11]), og kort kan ridses op, at:

- 1) Paracetamol anses for sikkert gennem hele graviditeten.
- 2) NSAID (primært ibuprofen, da der er mest viden om dette) kan anvendes i 2. trimester. Ved brug i 1. trimester er der let øget risiko for abort og hjertemisdannelser hos fosteret. Ibuprofen er kontraindiceret i 3. trimester pga. risiko for kardiopulmonal toksicitet og nedsat nyrefunktion hos fosteret og forlænget blødningstid og nedsat uteruskontraktion hos moderen.
- 3) Opioider kan anvendes om nødvendigt, men de bør undgås i 3. trimester. Især anvendelse de sidste to uger før fødsel medfører risiko for respirationsdepression og abstinenser hos den nyfødte. Der er flest data for anvendelse af morfin og metadon. Codein og tramadol bør undgås grundet let øget misdannelsesrate og øget forekomst af for tidlig fødsel.

Infoboks. Hvor kan man som læge søge hjælp?

- REGION NORDJYLLAND
Telefon: 2328 0601, hverdage 8-15
E-mail: kfa@auh.rm.dk
- REGION MIDTJYLLAND
Telefon: 2328 0601, hverdage 8-15
E-mail: kfa@auh.rm.dk
- REGION SYDDANMARK
Telefon: 2022 8855, hverdage 9-15
E-mail: li@health.sdu.dk
- REGION SJÆLLAND
Telefon: 4732 3243, hverdage 9-12
E-mail: medinfo@regionsjaelland.dk
- REGION HOVEDSTADEN
Telefon: 3863 5700, hverdage 8-15.30
E-mail: medicininfo@regionh.dk
- Region Hovedstadens borgere kan desuden selv kontakte TrygMor:
Telefon: 3863 6363 mandag+torsdag 9-12
- Ved mistanke om forgiftning af gravid kan Giftlinjen kontaktes hele døgnet:
Telefon 3863 5555

Antiemetika

Mange gravide har kvalme og opkastninger, og en del har behov for medicinsk behandling. Anbefalingerne fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi om behandling af hyperemesis gravidarum er inddelt i 1., 2. og 3. valg (Faktaboks 1) [12].

Thyroideamidler

I Dansk Endokrinologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning om behandling af thyroideasygdom ved graviditet [13] og Dansk Selskab for Almen Medicins kliniske vejledning om hypo- og hyperthyreose hos voksne [14] anbefales det, at alle gravide med nedsat thyroideafunktion samt gravide med påviste thyroideaantistoffer så tidligt som muligt henvises til endokrinolog for at sikre optimal behandling. Hypothyroidisme i graviditeten behandles altid med levothyroxin, og justering af levothyroxin til TSH < 2,5 mIU/l anbefales. Det anbefales, at dosis af levothyroxin øges med 30-50% ved erkendt graviditet, da gravide med hypothyroidisme ikke kan præstere den fysiologiske øgning af produktionen af thyroideahormon, der normalt sker under graviditeten. Der er ikke rapporteret øget risiko for fosteret ved brug af levothyroxin under graviditeten. Omvendt er der sammenhæng mellem ubehandlet hypothyroidisme og nedsat fertilitet, øget abortrisiko og nedsat udvikling af den føtale hjerne.

Ved behandlingskrævende thyrotoxicose under graviditeten gives antithyroid medicin som monoterapi (propylthiouracil i første trimester, thiamazol i 2. og 3. trimester).

Astmamidler

Behandling af astma i graviditeten følger samme retningslinjer som for ikke-gravide. Gravide med moderat til svær astma bør henvises til speciallæge i lungesygdomme og til obstetrisk kontrol for at optimere behandlingen. Alle inhalationslægemidler til behandling af astma er sikre at anvende i graviditeten, og generelt anses den teoretiske risiko for fosterskader ved medikamentel behandling for væsentligt mindre end risikoen associeret med underbehandlet astma [15]. Dog er datagrundlaget for tiotropium begrænset, hvorfor anvendelse under graviditet helst skal undgås.

Faktaboks 1. Behandling af hyperemesis gravidarum iht. guideline fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

1. valg: pyridoxin 25 mg x 3 i kombination med sederende antihistamin (meclozin 25 mg x 2 eller cyclizin 50 mg x 3).
 2. valg: metoclopramid 10 mg x 3 (eller promethazin 25 mg x 2-4 men vær opmærksom på udtalt sederende effekt).
 3. valg: ondansetron 8 mg x 2 + 4 mg p.n. (maks. døgndosis 32 mg).
- Alternativt kan forsøges steroidkur (fx tbl. prednisolon 50 mg x 1 i 3 dage og derefter nedtrapning over 2 uger).

Allergimidler

Emnet er behandlet i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi (juni 2017 [16]). Op til 20% af gravide har høfeber. Ofte forværres allergisk rinitis af nasal obstruktion som følge af øget niveau af østrogen under graviditeten. En sondring mellem allergisk rinitis og graviditetsrelateret rinitis er normalt mulig ud fra sygehistorien. Eksponeering for kendte allergener som fx husstøvmider bør først og fremmest så vidt muligt undgås. Ved graviditetsrelateret rinitis kan nasalt saltvand mindske symptomerne.

Ofte kan allergiske gener i graviditeten behandles med topikale eller orale antihistaminer, fx cetirizin eller loratadin, cromoglicsyre eller topikale glukokortikoider som fx budesonid næsespray.

Generelt frarådes anvendelse af detumescerende dråber under graviditet pga. risiko for systemisk vasokonstriktorisk virkning. Evidensen er dog begrænset. Xylometazolin kan om nødvendigt anvendes, men anvendelsen bør begrænses til maksimalt ti dage.

Antimykotika

Graviditet øger risikoen for vulvovaginal candidiasis. Trods dette bør diagnosen som minimum bekræftes ved klinisk vurdering inden start af evt. behandling. Ved behandlingsindikation anbefales lokalbehandling med clotrimazol vaginaltabletter eller -creme.

Systemisk behandling med flucanazol er vist både at være associeret med en 50% forøget risiko for spontan abort samt hjertemisdannelser og bør derfor kun anvendes på tvingende indikation [17, 18].

Antidepressiva

Gravides brug af SSRI-præparater har været omdiskuteret. Som andre alvorlige sygdomme kan alvorlige psykiske

kriser true graviditeten. En psykoteraeutisk behandling eller evt. medicinsk behandling bør derfor overvejes. I 2017 var 2,2% af de gravide i behandling med SSRI, hvoraf de fleste var i behandling med sertralin eller citalopram [7]. Begge lægemidler er i Danmark førstevalg ved behandlingskrævende depression hos gravide [19] og bør foretrækkes, om end man ikke kan afvise en let øget risiko for hjertemisdannelser, irritative neonatale symptomer eller persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte. Den øgede risiko for misdannelser set i flere studier skyldes dog formentlig confounding, hvilket er påvist i bl.a. et dansk studie [20]. Mulige langtids-effekter på barnets udvikling er aktuelt ikke tilstrækkeligt undersøgt. Rådgivningen af den enkelte gravide må derfor rumme en afvejning af de konkrete fordele og risici for patienten, og ordination og kontrol af patientens behandling bør ideelt ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri.

Syreneutraliserende lægemidler

Mange gravide får behov for syreneutraliserende medicin pga. reflux, til dels pga. uterustryk mod ventriklen i slutningen af graviditeten. Antacida og antirefluxmidler er primært lokaltvirkende lægemidler og kan trygt benyttes i graviditeten. Ranitidin (H2-receptorantagonist) kan også benyttes.

Ved behov for syrepumpehæmmer er der bedst dokumentation for sikkerheden ved omeprazol, hvor der er data for flere tusinde eksponerede 1. trimester gravide. Pantoprazol, esomeprazol og lanzoprazol kan også benyttes, om end der er færre sikkerhedsdata [21].

Lokaltvirkende lægemidler (hæmoridecreme og laksantia)

Under graviditeten hæmmes det venøse tilbageløb fra analkanalen pga.

den voksende uterus, og op mod 85% af 2.- og 3.-gangsgravide har hæmorrhoider. Topikale hæmorrhoidmidler, der indeholder kombinationer af fx binyrebarkhormon, analgetika og/eller antibiotika som fx Proctosedyl, Ultraproct eller Doloproct, kan anvendes [22].

Obstipation er også almindelig i graviditeten. Hormonelle forandringer medfører afslappelse af den glatte muskulatur i tarmkanalen. Transittiden og væskeabsorptionen øges, og op til 40% af gravide klager over symptomer på obstipation. Hvis fiberrig kost, sufficient væskeindtag (to liter dagligt) og motion, hvedeklid og specialfibre ikke er nok, er de osmotisk virkende laktantia som lactulose- eller macrogolindeholdende præparater førstevalg under graviditeten. Ved manglende effekt kan korttidsbehandling med de peristaltikfremmende præparater bisacodyl eller natriumpicosulfat forsøges [23].

Korrespondance

Tina Bergmann Futtrup,
tina.bergmann.futtrup@regionh.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.sst.dk

Faktaboks 2. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for kosttilskud til gravide

- Folinsyre 400 mikrogram dagligt fra graviditeten planlægges til og med graviditetens 3. måned. Ved øget risiko for neuralrørsdefekt anbefales dosisøgning til 5 mg dagligt.
- Jern: 40-50 mg ferrojern anbefales alle fra 10. graviditetsuge og resten af graviditeten.
- D-vitamin 10 mikrogram dagligt i hele graviditeten.
- Kalk 500 mg dagligt eller ½ l mælkeprodukt dagligt.

Faktaboks 3. Tidligere månedsblade med relevante emner

Maj 2013 – Graviditetskvalme og hyperemesis gravidarum – farmakologisk behandling.

Juni 2016 – Smertestillende medicin til gravide.

Juni 2016 – Antipsykotika og graviditet – hvilke præparater kan anvendes.

Oktober 2016 - Urinvejsinfektioner og asymptomatisk bakteriuri hos gravide.

Juni 2017 – Behandling af allergi hos gravide.

Efterårets IRF-kurser

Ønsker du at styrke din viden om rationel farmakoterapi, er der ledige pladser på efterårets kurser. To nye kurser: »Hovedpine 1·2·3 – diagnosticering, behandling og forebyggelse« og »Psykiatri gennem livet i almen praksis« er desuden oprettet.

- **Hovedpine 1·2·3 – diagnosticering, behandling og forebyggelse**
1.10.2019 i Glostrup, 28.10.2019 i Aalborg, 29.10.2019 i Aarhus, 19.11.2019 i Ringsted og 20.11.2019 i Kolding
- **Psykiatri gennem livet i almen praksis**
22.11.2019 i København, 25.11.2019 i Odense og 2.12.2019 i Aarhus
- **Smertebehandling**
13.9.2019 i Aarhus og 27.9.2019 i Odense
- **Endokrinologi, diabetes, thyroideasygdomme og osteoporose**
1.10.2019 i Odense og 24.10.2019 i Aalborg
- **KOL, astma og allergisk betingede luftvejslidelser**
10.10.2019 i Silkeborg
- **Geriatrici og medicingennemgang i almen praksis**
29.10.2019 i Horsens

Husk, at alle kurser udbudt af IRF i Sundhedsstyrelsen er godkendt til refusion i Fonden for Almen Praksis.
Læs mere og tilmeld dig på: www.irf.dk/arrangementer

Indsatser for Rationel Farmakoterapi fejrer 20-års-jubilæum

Den 1. oktober 2019 er det 20 år siden, at IRF blev oprettet. Det markeres ved et arrangement samme dag.

Vi stiller spørgsmålet:

Hvordan skal rationel farmakoterapi se ud i fremtiden?

Der vil være oplæg både om IRFs historiske baggrund og om visionerne for fremtiden efterfulgt af paneldebat. Desuden vil der være mulighed for uformel networking.

For mere information og tilmelding se:
www.irf.dk/arrangementer

Referencer

1. Sundhedsstyrelsens information til gravide. <https://www.sst.dk/da/Viden/Graviditet-og-foedsel/Information-til-gravide/Sygdom-og-medicin>.
2. McCallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:13-7.
3. Gidén K, Andersen JT, Torp-Pedersen AL et al. Use of thyroid hormones in relation to pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:591-7.
4. Thomseth V, Cejvanovic V, Jimenez-Solem E et al. Exposure to topical chloramphenicol during pregnancy and the risk of congenital malformations: a Danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmol* 2015;93:651-3.
5. Andersen J, Rasmussen J, Glintborg B et al. Changes in antibiotic prescription in pregnancy are not explained by present guidelines. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2008;17:S160.
6. Schardein JL. Chemically induced birth defects, third edition. Chapter one: principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000.
7. Data leveret af Sundhedsdatastyrelsen baseret på data fra Lægemiddelstatistikregisteret og Medicinsk Fødselsregister.
8. Lamont HF1, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1569-81.
9. Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af antibiotika. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=157975>
10. Cross R, Ling C, Day NP et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:367-82.
11. Haastrup MB. Smertestillende medicin til gravide. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi Juni* 2016.
12. Hyperemesis gravidarum - guideline - DSOG. 2013. <http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Hyperemesisgravidarum.pdf> (16. aug 2016).
13. Juul AB. NBV: Thyroideasygdom ved graviditet og infertilitet. <http://www.endocrinology.dk>.
14. Klinisk vejledning for almen praksis. Hypo- og hyperthyreose hos voksne. Diagnostik, behandling og opfølgning i almen praksis 1. udg. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2016.
15. Lungesygdomme og graviditet 1. version. 2018. DSOG.dk.
16. Poulsen BK, Krag MØ. Behandling af allergi hos gravide. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi Juni* 2017.
17. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M et al. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA* 2016;315:58-67.
18. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013;369:830-9.
19. Retningslinjer vedr. psykofarmakologisk behandling under graviditet og amning. Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, oktober 2014.
20. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2(3).
21. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
22. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2008;2008:1411.
23. Body C, Christie JA. gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:267-83.