

Legemiddelbruk i svangerskapet og ammeperioden

Hedvig Nordeng (farmakolog), professor Farmasøytisk institutt, UiO

h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no

Marte Jettestad (overlege), Fødeavdeling, HUS

Vasilis Sitras (overlege), Fostermedisin, OUS-Rikshospitalet

Forskrivning av legemidler til gravide og ammende krever at man også tar hensyn til sikkerheten for fosteret og diebarnet. Utfordringen ligger i å gi kvinnen et legemiddel som samtidig ikke er skadelig for fosteret eller diebarnet.

Anbefalinger i dette kapitlet

Vi *anbefaler* at kvinner med kroniske sykdommer tilbys prekonseptjonell veiledning (III)

Vi *foreslår* monitorering av serumkonsentrasjonen av legemidler med smalt terapeutisk område da farmakokinetiske endringer kan medføre behov for dosejusteringer (III)

Vi *foreslår* bruk av produsentnøytrale kilder ved vurdering av legemiddelbruk i svangerskap og ammeperioden (III)

Litteratursøk

Pyramidesøk Mc Master plus, Up to date, Pubmed, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG). Anbefalingene bygger i stor grad på observasjonsstudier i tillegg til anbefalinger fra RELIS og tilsvarende produsentnøytrale svenske (Janusinfo.se) og amerikanske (Lactmed.com) informasjonstjenester og klinisk erfaring.

Søkeord for app versjonen: Legemidler, fosterskade, teratogen, amming

Forekomst

Tall fra Reseptregisteret viser at ca. 60 % av norske gravide hentet ut reseptpliktige legemidler i løpet av svangerskapet og en av tre hentet ut slike legemidler i første trimester (1). I tillegg brukes reseptfrie legemidler og naturmidler hyppig (1, 2).

Generelt om legemidler til gravide og ammende

Det er nær forbindelse mellom kvinnens blod og fosterets blod via placenta. De fleste legemidler overføres til fosteret hvis de blir gitt i høye nok doser over lang nok tid (3). Unntakene er legemidler med svært høy molekylvekt, for eksempel *insulin* og *heparin*, som

ikke passerer placenta. De fleste legemidler (>99%) passerer placenta ved passiv diffusjon. Hvor lett legemidler passerer placenta, avhenger av molekylstørrelse, proteinbindingsgrad, fettløselighet og ioniseringsgrad. Ikke-ioniserte, fettløselige legemidler med lav proteinbindingsgrad passerer lettere enn ioniserte, hydrofile legemidler. For eksempel passerer den mer fettløselige betablokkeren labetalol placenta lettere enn den mer hydrofile betablokkeren atenolol.

Biologiske legemidler (TNF-alfa hemmere, monoklonale antistoffer) er store proteinmolekyler som ikke passerer placenta i første delen av svangerskapet, men kan passere over i siste del av svangerskapet. Virkningsmekanismen tilsier da en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling.

Fosteret skiller hovedsakelig ut legemidler via placenta. Fosteret selv bryter ned legemidler i svært liten grad.

Forekomst av medfødte misdannelser

Legemidler og andre agens som forårsaker misdannelser kalles teratogene (fosterskadelige). Forekomsten av medfødte misdannelser i Norge er 2-3%. I mellom 70 og 80% av tilfellene er årsaken til misdannelsen ukjent. I mindre enn 1% av tilfellene er fosterskaden forårsaket av teratogene legemidler.

Teratogene effekter

Teratogene effekter kan gi utslag som medfødte misdannelser, fosterdød, vekstretardasjon eller funksjonsforstyrrelser (3). Teratogene effekter er som regel dose-avhengige. For eksempel er risiko for fosterskader ved bruk av valproat ca. 10% ved bruk av doser over 700 mg og over 20% ved bruk av dose over 1500 mg (henvisning til epilepsikapitlet). Risiko for fosterskade kan også øke ved samtidig bruk av flere fosterskadelige legemidler (for eksempel flere typer antiepileptika).

Tidspunkt for legemiddelbruk har stor betydning i forhold til risiko for fosterskade. For eksempel kan det ikke oppstå nevrallrørsdefekter etter 6. uke fordi nevrallrøret da er lukket. Tann- og skjelettanomalier oppstår ikke ved bruk av tetrasykliner før 4. svangerskapsmåned, bare ved senere bruk. Prostaglandinsyntesehemmere er kontraindisert i tredje semester, særlig nær fødsel, på grunn av risiko for prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon, renal dysfunksjon hos fosteret med nedsatt produksjon av fostervann, økt blødningsrisiko og hemming av rier og dermed forlenget eller forlenget fødsel.

Sårbare perioder

Generelt anbefales mest restriktiv forskrivning under 1. trimester når grunnlaget for organene dannes. Hvis differensierte celler forstyrres eller ødelegges, så er det vanskeligere å erstatte dem enn udifferensierte celler, og fosterskader kan oppstå.

I føtalperioden (i 2. og 3. trimester) kan fosterets vekst og funksjonelle modning forstyrres (3). I denne delen av svangerskapet er særlig sentralnervesystemet og nyrer sårbare for skadelige påvirkninger. Funksjonelle skader som døvhets kan oppstå (ototoksiske legemidler)

Et legemiddel trenger ikke nødvendigvis krysse placenta for å være fosterskadelig.

Indirekte negative påvirkninger på fosteret

Legemidler som indirekte virker fosterskadelige, gjør det ved

- å hindre eggløsning eller hindre det befruktete egget i å feste seg til slimhinnen i uterus, for eksempel NSAIDs
- å føre til for tidlige sammentrekninger av uterus og dermed spontanabort eller for tidlig fødsel, for eksempel misoprostol
- å redusere blodtilstrømningen til placenta, for eksempel ACE-hemmere
- å gjøre vekst- og utviklingsvilkårene for fosteret dårligere, for eksempel immundempende og immunmodulerende legemidler (sent i svangerskapet)

Perinatale komplikasjoner og langtidseffekter

En del legemidler skal ikke brukes i siste trimester fordi de kan påvirke fødselen eller det nyfødte barnet. For eksempel vil noen nyfødte ha respirasjonsvansker hvis kvinnen har brukt benzodiazepiner eller opioider over tid tett opp mot fødsel (3).

Skadelige legemidler kan også gi utslag som langtidseffekter på barnet som redusert kognisjon (valproat, fenytoin) og øke risiko for cancer (dietylstilbøstrol). Nyere forskning fokuserer i større grad på å undersøke slike langtidseffekter.

Farmakokinetiske forhold hos gravide

Serumkonsentrasjonen av enkelte legemidler kan avta utover i graviditeten, hovedsakelig pga. økt metabolisme i leveren, økt utskilling via nyrene og økt plasma volum. For legemidler med bredt terapeutisk spekter har dette som regel liten klinisk betydning (f.eks. de fleste antibiotika). For andre legemidler (f.eks. tyroxin, antiepileptika, antidepressiva, metadon) kan dette medføre redusert terapeutisk effekt og i noen tilfeller gi behov for doseøkning. Pga. individuelle forskjeller anbefales det å monitorere serumkonsentrasjonen av slike legemidler utover i svangerskapet. En reduksjon i serum albumin medfører at enkelte legemidler med høy proteinbindingsgrad (fenytoin, diazepam) gjenfinnes i større grad ikke-proteinbundet, altså farmakologisk aktivt i blodet. F.eks. vil totalkonsentrasjonen av fenytoin, valproat og karbamazepin i plasma falle i siste trimester, mens konsentrasjonen av ikke-proteinbundet, farmakologisk aktivt legemiddel faller langt mindre (dermed er det viktig å måle frifraksjon i serum, ikke total konsentrasjonen av disse legemidlene). Økt nyrefunksjon påvirker for eksempel nyreutskillelse (clearance) av gentamycin.

Etter fødselen normaliseres kvinnens metabolisme raskt, og dosen må trappes ned igjen for å unngå toksisitet hos mor (3).

Enkelt legemidler har bivirkninger som øker risiko for svangerskapskomplikasjoner hos den gravide:

- Nyere antipsykotika, særlig olanzapin øker risiko for svangerskapsdiabetes.

- NSAIDs og blodfortynnende kan øke risiko for blødninger i svangerskapet og under fødsel.
- Legemidler som har vektøkning som bivirkning (enkelte antidepressiva og antipsykotika) kan øke risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner i svangerskapet.
- Legemidler som har kvalme eller sedasjon som bivirkning kan forverre disse symptomene hos gravide.

Amming

De aller fleste legemidler kan brukes av ammende (4,5). Hvis kvinnen har brukt et legemiddel på grunn av sykdom under svangerskapet, er det sannsynlig at hun kan fortsette å bruke det mens hun ammer, fordi barnet tilføres mye mindre via morsmelken enn under svangerskapet. Nesten 80 % av de bivirkningene som er rapportert hos brystnære barn, har vært hos nyfødte og spedbarn under to måneder. Hvis barnet er over tre måneder, er det liten risiko for bivirkninger. Årsaken er at barn under to måneder, særlig premature barn, har nedsatt evne til å bryte ned og skille ut legemidler (4,5).

Noen ganger er en i tvil om det er trygt å anbefale amming når mor bruker legemidler, f.eks. når kvinnen bruker antipsykotika over lengre tid og ammer et barn under tre måneder. En mulighet er å foreslå blandingsernæring, altså gi noe morsmelk og noe morsmelktillegg. Noen legemidler bør fortrinnsvis unngås av ammende, for eksempel litium, cytostatika og radiofarmaka (4,5).

Produsentnøytrale kilder

Ved spørsmål om legemidler i svangerskap eller ved amming kan Regionalt Legemiddelinformasjonsentre (RELIS), www.relis.no, kontaktes (6). Nyttig informasjon finnes også på den svenske nettsiden www.janusinfo.se (7) og i den amerikanske databasen Drugs and Lactation Database (LactMed) under National Library of Medicine (NLM) (8).

Pasientinformasjon

Noen gravide må bruke legemidler i svangerskapet fordi sykdommen i seg selv utgjør større risiko for mor og barn enn medisinene. Kvinner med kroniske sykdommer som planlegger å bli gravide bør rådføre seg med legen sin om trygg medisinbruk.

De fleste kvinner som bruker legemidler kan amme fordi fordelene ved morsmelk oppveier ulempene ved legemidlet

Referanser

1. Engeland A, Bjørge T, Klungsøyr K, Hjellvik V, Skurtveit S, Furu K. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):995-1004.
2. Nordeng H. Drug Utilisation Studies in Pregnancy. In: *Drug Utilization Studies* Publisher John Wiley & Sons; May 2016.
3. Sortvik Nilssen L, Nordeng H. G7. Graviditet og legemidler. *Norsk Legemiddelhåndbok*. Rosness T (red). 2019. www.legemiddelhandboka.no/#G7#Graviditet_og_legemidler (søkedato: 15.04.2019).

4. Nordeng H, Sortvik Nilssen L. G8. Amming og legemidler. Norsk Legemiddelhåndbok. Rosness T (red). 2019. www.legemiddelhandboka.no/#G8#Amming_og_legemidler (søkedato: 15.04.2019).
5. Nordeng H, Havnen G, Spigset O. Når kan legemiddelbruk hos mor gi bivirkninger hos brysternærte barn? Tidsskr Nor Legeforen. 2012; 132: 1089-1093.
6. Regionale legemiddelinformasjonsentre: www.relis.no (søkedato: 15.04.2019).
7. Stockholms läns landsting, nettside om legemidler til gravide og ammende: www.janusinfo.se (søkedato: 15.04.2019).
8. Drugs and Lactation Database (LactMed), National Library of Medicine (NLM). <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (søkedato: 15.04.2019).