

ANTIBIOTIKA

til GRAVIDE – farer og feller

AV EDEL HOLENE OG TOM SUNDAR

Kliniske studier avdekker potensielt foster-skadelige effekter ved bruk av erytromycin i første trimester. Fremfor alt øker risikoen for hjerte-kar-misdannelser. Erytromycin er derfor ikke lenger et alternativ ved behandling av vanlige infeksjoner i første del av svangerskapet, fremgår det av en terapianbefaling fra Statens legemiddelverk.

En ekspertgruppe oppnevnt av Statens legemiddelverk har nylig publisert terapianbefalingen *Bruk av antibiotika under graviditet* (1). Anbefalingen tar utgangspunkt i data fra Sverige som viser økt forekomst av hjertemisdannelser relatert til bruk av erytromycin i svangerskapet (2). Utposten gjen-gir et utdrag av terapianbefalingen sammen med en over-siktstabell over hvilke antibiotika som er aktuelle ved be-handling av gravide. Den fullstendige terapianbefalingen kan leses på Legemiddelverkets nettsider: Gå til www.legemiddelverket.no (terapianbefalinger).

Makrolider og misdannelser

Det svenske fødselsregisteret samler systematisk inn data om legemiddelbruk under svangerskapet. Dataene kan bl.a. sammenholdes med utfallet av graviditeten. I 2005 fant Källen og medarbeidere at barn født av kvinner som brukte erytromycin i første trimester, hadde høyere forekomst av hjerte-kar-misdannelser enn barn født av kvinner som hadde brukt fenoksymetylpenicillin mot samme type infeksjon (2). Studien sammenliknet antall påviste hjertemisdannelser med antall estimerte misdannelser i perioden 1995–2002. Hos 1844 mødre som hadde brukt erytromycin tidlig

Edel Holene

Edel Holene har ledet arbeidet med terapianbefalingen «Bruk av antibiotika under graviditet». Holene er seniorrådgiver ved Avdeling for legemiddelbruk, Statens legemiddelverk. Hun er veterinær med doktorgrad innen toksikologi.

Tom Sundar har vært med i arbeidsgruppen som har forfattet terapianbefalingen. Han er allmennlege ved Skårer legesenter i Lørenskog. I perioden 2005–07 var han seniorrådgiver i Statens legemiddelverk.

Statens legemiddelverk oppnevnte i 2007 en ekspert-gruppe for anbefalinger om bruk av antibiotika ved vanlige infeksjoner hos gravide. Foruten artikkelforfatterne medvirket:

- Jan Erik Berdal, overlege ved Akershus universitetssykehus
- Johan N. Bruun, prof. ved Ullevål universitetssykehus
- Knut T. Hordnes, overlege ved Haukeland universitetssykehus
- E. Arne Høiby, overlege ved Nasjonalt folkehelseinstitutt
- Kjetil K. Melby, prof. ved Ullevål universitetssykehus
- Tore Midtvedt, prof. ved Laboratorium för mikrobiell ekologi, Stockholm
- Babill Stray-Pedersen, prof. ved Rikshospitalet
- Bjørn Viggen, overlege ved St. Olavs Hospital

i svangerskapet, var det 31 barn med misdannelser mot forventet 17. Hos 9110 mødre som hadde brukt penicillin V, var det 84 barn med misdannelser mot forventet 85.

Menneskets hjerte utvikles i svangerskapsuke 5–9. Generelt er det en risiko for at ett av hundre barn fødes med hjerte-kar-misdannelser av ukjent etiologi. Tallene fra Sverige viser at dersom moren bruker erytromycin i første trimester, doubles denne risikoen. Årsaken er trolig at erytromycin og andre makrolider blokkerer en spesifikk kaliumkanal i hjertet, hERG (*human ether a-go-go related gene*)-kanalen, og derved forårsaker hjerterytmeforstyrrelser. En normal hERG-strøm er avgjørende for fosterets hjerterytmehos de fleste pattedyr. Dyredata har vist at hemming av denne ionestrømmen i første trimester kan medføre en rekke misdannelser. I prinsippet kan man ikke utelukke at hERG-



Unngå makrolider i første trimester. Spør kvinner om de er gravide før forskrivning.

blokkering kan gi uheldige effekter på hjertet også i senere stadier av svangerskapet, men dette er foreløpig ikke dokumentert.

Det foreligger ikke kliniske data med tilsvarende styrke for de øvrige makrolidene – som alle er hERG-blokkere. Imidlertid er blokkeringsnivåen stort sett den samme for alle makrolider (3), med klaritromycin som den mest potente. I første trimester anbefaler man således forsiktighet ved bruk av makrolider generelt.

Legemidler og graviditet

Av etiske årsaker blir ikke gravide kvinner inkludert i kliniske studier ved utprøving av nye legemidler. Ved godkjenning av nye legemidler har EU foreslått standardtekster i preparatomtalen (*punkt 4.6: Graviditet og amming*). Tekstene bygger på dyrestudier, farmakologiske studier og tilgjengelige epidemiologiske studier med virkestoffet. For eldre legemidler er informasjonen om sikkerhet ved legemiddelbruk under svangerskapet i hovedsak basert på lang tids erfaring. Kliniske sikkerhetsdata må komme fra epidemiologiske studier. Vanligvis er slike studier retrospektive, med en rekke usikkerhetsfaktorer. For å si noe sikkert om resultatene fra slike studier, må bl.a. et tilstrekkelig antall gravide ha brukt legemidlet, sykdom som sådan må ikke ha forårsaket fosterskaden, og skaden skal være forbundet med den utviklingsmessige perioden i svangerskapet da legemidlet ble brukt.

Hvor stor populasjon som må undersøkes, avhenger av hvor vanlig legemidlet blir brukt samt legemidlets skadelige potens og forekomsten av misdannelsen. For eksempel var ta-

lidomid – som i 1960-årene ble benyttet av gravide kvinner mot kvalme – relativt vanlig i bruk (ca to prosent av alle gravide). Det teratogene potensialet for talidomid er høyt (opp til 50 prosent av fostrene som ble eksponert, fikk misdannelser) og prevalensen av de karakteristiske lem-misdannelsene er lav (4). For et slikt legemiddel er det tilstrekkelig å overvåke 1000 fødsler for å stadfeste et teratogen potensial. Til sammenlikning viser beregninger at for et relativt potent teratogen legemiddel som brukes sjeldent (mindre enn 0,1 prosent av alle gravide), må flere enn en million fødsler overvåkes for å identifisere sammenhengen med misdannelser som opptrer med en prevalens på 0,001. For mange legemidler – inkludert de antibakterielle – er det derfor ikke gjort store, systematiske undersøkelser av hvorvidt bruk under graviditet kan påvirke utfallet av graviditeten.

Meldingsrutiner i Norge

Erytromycin og penicillin blir mye brukt under svangerskapet. Derfor har studien til Källen og medarbeidere tilstrekkelig styrke til å detektere en økning i risikoen for misdannelser. I en annen studie som inkluderte bare 15 kvinner, så man på utfallet av azitromycin brukt under svangerskapet (5). Forfatterne selv påpekte at antall kvinner burde ha vært minst 800 for å avdekke en risikoøkning for vanlige misdannelser, og flere tusen for sjeldne misdannelser.

Fødselsregisteret i Norge, Medisinsk fødselsregister (MFR), er basert på meldeplikt og innehar data om alle fødsler i Norge fra 1967. På meldeskjemaet som ble tatt i bruk i 1967, var det imidlertid ikke lagt opp til en systematisk registrering av legemiddelbruk under svangerskapet (6). I 1998 ble meldeskjemaet revidert til å inkludere bruk av legemidler under svangerskap, røyking hos mor før og under svangerskapet, mors bruk av multivitaminer og folat før og under svangerskapet, samt mors yrke.

Farmakokinetikk under svangerskapet

En rekke fysiologiske forhold endrer seg i løpet av graviditeten. Redusert gastrointestinal motilitet kan medføre økt opptak av legemidler fra tarmen. Plasma- og ekstracellulærvæskvolumet øker imidlertid sammen med nyreutskillelsen. Samlet sett fører disse endringene ofte til en lavere plasmakonsentrasjon av legemidler hos gravide enn hos ikke-gravide. Spesielt for antibiotika som utskilles gjennom nyrene, kan det ha betydning for effekten.

Rent praktisk kan man ved å fordele døgndosen på flere doseringer, forlenge den tiden plasmakonsentrasjonen overstiger den laveste konsentrasjon (MIC, *minimal inhibitory concentration*) som er nødvendig for å hemme bakterievekst. I enkelte tilfeller, som ved alvorlige infeksjoner og infeksjoner med mindre følsomme bakterier, kan det for

antibiotika med en høy grad av nyreutskillelse – for eksempel fenoksymetylpenicillin og amoksisillin – være behov for høyere dose til gravide.

På den annen side vet vi at de fleste legemidler passerer placenta, og at fosteret selv har liten evne til å nedbryte og utskille legemidler. Enzymsystemene i den føtale leveren er umodne og nyrefunksjonen er beskjeden. Det som fosteret faktisk skiller ut gjennom nyrene, kommer ut i fostervannet som fosteret svelger. Således sirkulerer vannløslige stoffer mellom foster og fostervann inntil de transporteres tilbake over placenta, og blir metabolisert og utskilt via moren.

Ved bruk av legemidler hos gravide bør man generelt være oppmerksom på legemidler med lang halveringstid. Azitromycin har for eksempel en plasmahalveringstid på to til fire dager, og konsentrasjonen av azitromycin i vev (intracellulært) er opptil 50 ganger den i plasma. Det innebærer at én enkelt dose azitromycin tatt i første svangerskapsmåned kan medføre føtal eksponering under organogenesen.

For spesifikke terapeutiske råd ved ulike typer infeksjoner hos gravide, bes leserne se på selve terapianbefalingen på Legemiddelverkets nettsider (1). Tabellen på neste side gir en saummarisk oversikt over aktuelle antibiotika ved behandling av gravide.

Referanser

1. Bruk av antibiotika under graviditet – terapianbefaling. Statens legemiddelverk, 2007. (www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_63088.aspx)
2. Källen BA, Otterblad-Olausson P, Danielsson B. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 209–14.
3. Volberg WA, Koci BJ, Su W, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-ago-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302 (1): 320–7.
4. Khoury MJ, Holtzman NA. On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 1987; 126 (1):136–43.
5. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson ARN. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006; 6:18.
6. Daltveit AK, Irgens LM. Epidemiologisk forskning med utgangspunkt i Medisinsk fødselsregister. *Norsk Epidemiologi* 2004; 14 (1): 47–52.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
tosu03@yahoo.no

Antibakterielle midler under graviditet

Tabellen viser hvilke antibakterielle midler som er aktuelle ved legemiddelbehandling under svangerskapet. Legen må overveie forventet nytte mot mulig teratogen

risiko – spesielt i første trimester. Generelt bør man spørre kvinner i fertil alder om de er gravide eller planlegger å bli gravid.

Antibakterielt middel	ATC gruppe	Administrasjonsform	1. trimester	2. trimester	3. trimester	Problem	Kommentarer
Aminoglykosider	J01G	Par	-	-	-	Mulig ototoksisitet	Spesialist-/sykehusoppgave ¹
Beta-laktamer (Penicilliner og cefalosporiner) Inkluderer alle beta-laktamer (også de brukt i sykehus)	J01C	Po/par	+	+	+	Pivmecillinam/ pivampicillin: Langvarig behandling (mer enn 2 uker) kan medføre redusert karnitinnivå hos mor og foster. Ved behov for gjentatte behandlingskurser (7-10 dager) bør det være mer enn 6 ukers intervall (Dieo QN, Holme et al).	Pga fare for reduksjon av karnitinnivå bør ikke pivampicillin brukes til gravide. Et allerede senket karnitinnivå kan skape problemer med hensyn til senere nødvendig bruk av pivmecillinam.
Fluorokinoloner	J01M	Po/par	-	-	-	Bruskskader i ledd under utvikling/ vekst	Spesialist-/sykehusoppgave ¹
Fusidinsyre	J01XC	Po/par	+	+	-	Bilirubinfortrengende effekt. Fusidinresistens 2-9 % i Norge (feb 2007).	Rent stafylokokkmiddel. Risiko for kjernektetus hos spedbarnet ved bruk i 3. trimester.
Glykopeptider Vankomycin ² Teikoplanin	J01XA	Po ² /par Par	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Lite data tilgjengelig om teratogent potensial.	Spesialistoppgave ¹ Peroral behandling kan gjøres med vankomycin fordi den absorberes dårlig fra normal, intakt magetarm- kanal og i minimal grad går over til foster ² .
Imidazolderivat Metronidazol ³	J01XD	Po/par	(-)	(+)	(+)	Ikke holdepunkter for teratogen effekt hos mennesket til nå. Vist mutagent hos bakterier og karsinogen i dyrestudier; noe som gir usikkerhet mht langtidseffekter ³	Nødvendighet av bruk hos mor må veies mot risikoen for fosterskade; spesielt i første trimester ³ .
Linezolid	J01XX	Po/par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Hos dyr er det sett nedsatt fertilitet etter intrauterin eksponering.	Spesialist-/sykehusoppgave ¹
Linkosamider Klindamycin	J 01FF	Po/par	+	+	+		
Makrolider Erytromycin Spiramycin Azitromycin Klaritromycin Telitromycin ²	J01FA	Po/par Po Po Po Po	- - - - -	+ + + + +	+ + + + +	Kan blokkere en spesiell kaliumkanal i hjertet, som igjen kan gi teratogene effekter (se tekst). Ut i fra dyre- og in vitro studier virker klaritromycin som den mest potente hERG-blokkeren av makrolidene.	Antatt klasseeffekt med hensyn til teratogen effekt. Bruk i 1. trimester: spesialist-/sykehusoppgave ¹
Nitrofuranderivat Nitrofurantoin	J01XE	Po	+	+	+	Sjeldne tilfeller av hemolytisk anemi hos nyfødte fordi umodent enzymesystem i erytrocytter kan gi glutationmangel.	Bør unngås nær fødsel pga fare for hemolytisk anemi hos nyfødte
Tetracykliner Tetracyklin ⁴ Doksycyklin ⁴	J01A	Po Po/par	- (+)	- -	- -	Fare for tannskader hos fosteret fra 15. svangerskapsuke. Doksycyklin har ikke vist økning i misdannelser ved bruk i 1. trimester ⁴	Gravide er særlig følsomme for tetracyklinindusert leverskade ved høye doser. Bruk av doksycyklin i 1. trimester kun om det anses <u>helt</u> nødvendig
Trimetoprim	J01E A01	Po	-	+	+	Rapporter om misdannelser ved bruk i første trimester (ganeleppespalte, spinale, urinveis og kardiovaskulære misdannelser)	Bruk i 1. trimester: spesialist-/sykehusoppgave ¹
Sulfametoksazol og trimetoprin	J01E E01	Po	-	+	(+)	Sulfonamider konkurrerer med bilirubin om binding til albumin.	Sulfa gitt nær fødsel kan medføre fare for kjernektetus og hemolytisk anemi hos det for tidlig fødte spedbarnet. – Bruk i 1. trimester: spesialist-/sykehusoppgave ¹

+ : kan bruke (-) : kan brukes med forsiktighet i spesielle tilfeller (-) : usikkerhet foreligge - : bør ikke brukes
Po – per oralt (f eks tablett, kapsel, mikstur) par – parenteralt (annen administrasjonsform enn via munn)

¹ Brukes bare ved alvorlige infeksjoner der hensynet til moren veier tyngre enn risikoen for fosterskade. Slik bruk er en spesialist/sykehusoppgave

² Står ikke oppført i Felleskatalogen per oktober 2007. Søk for preparatomtale via virkestoff på Legemiddelverket hjemmeside (www.legemiddelverket.no).

³ Det transplacentalt karsinogene potensialet til metronidazol blir kanskje aldri helt klarlagt: Kreft hos barn er sjelden, og både hos eldre barn og voksne er det vanskelig å påvise sammenhengen mellom bruk av et legemiddel og kreft pga forstyrrende miljøfaktorer (Briggs GG, Freeman RK, and Yaffe SJ, 2005).

⁴ I preparatomtalene til alle tetracykliner anbefales de ikke brukt under graviditet. Epidemiologiske studier hos gravide som hadde brukt tetracyklin i 1. trimester, viser en mulig økning av mindre misdannelser (inguinal-brokk og hypospadi). Andre studier med doksycyklin har ikke vist tilsvarende økning av misdannelser (Briggs GG, Freeman RK, and Yaffe SJ, 2005). - Denne ekspertanbefalingen bygger på nytterisikoavveining basert på tilgjengelig kunnskap. Doksycyklin er foreslått brukt med forsiktighet i spesielle tilfeller.

Nye retningslinjer for antibiotika i allmennpraksis og sykehjem

AV KNUT EIRIK ELIASSEN, fastlegevikar ved Nordstrand legesenter i Oslo og sekretær for revisjon av antibiotikaveilederen



Høsten 2008 vil en ny antibiotikaveileder bli distribuert til landets allmennleger, sykehjem, medisinstudenter samt til utenlandske leger som får norsk lisens.

Nytt i denne utgaven er kapitlene om sykehjemsmedisin, antibiotika til ammende og gravide, utvikling av antibiotikaresistens, «vent-og-se»-resept samt MRSA. I tillegg vil terapianbefalingene i den nye veilederen være evidensgradert.

Veilederen vil foreligge i papirutgave og elektronisk versjon. Terapianbefalingene samordnes med innholdet i NEL og andre informasjonskilder til allmennleger. Målet er å innarbeide innholdet i undervisningen av medisinstudenter og utenlandsmedisinere, i emnekursene for videre- og etterutdanning av allmennleger samt i smågruppeundervisning.

Samarbeidsprosjekt

Den første nasjonale antibiotikaveilederen for allmennpraksis ble utgitt i 1999. Veilederen ble laget av overlege Dag Berild ved Aker Universitetssykehus i samarbeid med allmennleger og sykehusleger. Arbeidet ble igangsatt på bakgrunn av *Plan for motvirkning av antibiotikaresistens* som kom samme år. Inkludert i denne planen var opprettelsen av *Antibiotikasenteret for primærmedisin* (ASP). Senteret ble stiftet høsten 2006, og er resultatet av et samarbeid mellom landets fire medisinske fakulteter. ASP administreres fra

Seksjon for allmennmedisin ved Universitet i Oslo. I utkastet til ny tiltaksplan for smittevern og motvirkning av antibiotikaresistens fra 2007/2008, foreslår Helse- og omsorgs-departementet at ASP skal bli permanent nasjonalt kompetansesenter for bruk av antibiotika i primærmedisinen, og stimulere og samordne forskning innen området.

På oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet arbeider ASP med å revidere antibiotikaveilederen fra 1999. Siden våren 2007 har ca 30 leger og farmasøyter vært engasjert i arbeidet. På samme måte som sist samarbeider allmennleger og sykehusspesialister om hvert enkelt kapittel.

Man har observert økende antibiotikaresistens blant mikrober, også i Norge. Selv om vi ligger blant de beste i verden, er det viktig med tiltak for å holde oss der. En særlig utfordring er pågangen av nye bredspektrede legemidler som i for stor grad brukes i allmennpraksis, samt at mange norske leger utdannes i utlandet. Mange utenlandske leger som arbeider i Norge har en annen oppfatning av hva som er riktig antibiotikabruk. Økt reiseaktivitet og tilflytting gjør også at de store resistensproblemene man opplever andre steder, med blant annet MRSA, resistent tuberkulose og gonorré angår oss alle.

Les mer om ASP og antibiotikaveilederen på www.antibiotikasenteret.no

Utlysningstekst AFU stipend 2. halvår 2008

Det kan søkes om stipend for 1 til 6 måneder for allmennpraktikere som ønsker å gjennomføre et forskningsprosjekt og / eller medvirke til et undervisningsopplegg i allmennmedisin eller samfunnsmedisin. De oppgaver en ønsker å søke stipend for å gjennomføre, må ha en klar tilknytning til problemer innen primærhelsetjenesten. Kvinner oppfordres spesielt til å søke.

Stipendiatene forventes å være tilknyttet ett av de allmennmedisinske/samfunnsmedisinske instituttene i deler av stipendperioden. Det er redegjort for lønnsvilkårene i statuttene for stipendiet. Hvis kvoten ikke fylles av søkere som arbeider i primærhelsetjenesten, kan også andre leger eller annet helsepersonell med interesse for eller tilknytning til primærhelsetjenesten komme i betraktning.

Vi minner om at forskning i allmennmedisin kan telle i etterutdanningen, jfr. spesialistreglene. Stipendiat vil bli invitert til å framføre sin prosjekt på forskningsdagen på Primærmedisinsk uke/Nidaroskongressen.

Allmennmedisinsk forskningsutvalg foretar tildeling av stipendmidler etter instilling fra de respektive institutter.

Det er utarbeidet et søknadsskjema og veiledning for aktuelle søkere som kan lastes ned på www.legeforeningen.no/?id=12573 (link i høyre marg), eller fås tilsendt ved å kontakte sekretariatet. Ved behov for nær-

mere informasjon, ta kontakt med sekretariatet eller et av de allmennmedisinske instituttene.

Det er også mulig å søke om tildeling av inntil 3 månedsverk fra Nasjonalt kompetansesenter for legevaktsmedisin. Prosjekt som det søkes om støtte til fra disse midlene må ligge innenfor det legevaktsmedisinske feltet. Det må også her være etablert et veilederforhold med kandidaten, og prosjektet skal formelt utgå fra Legevaktsenteret, men kan ha andre adresser. For nærmere informasjon om disse midlene, ta kontakt med professor Steinar Hunsbår ved Universitetet i Bergen. Samme søknadsskjema som nevnt ovenfor bes benyttet.

Søknader med kortfattede prosjektbeskrivelser sendes Allmennmedisinsk forskningsutvalg ved sekretariat innen 15. mars 2008:

Allmennmedisinsk forskningsutvalg v/ Tove Rutle
Sjøbergvn. 32, 2050 Jessheim

TLF: 63 97 32 22. FAX: 63 97 16 25

E-POST: rmrtove@online.no

Søknader som er poststemplet etter søknadsfristen blir ikke tatt i betraktning.