

## SPØRSMÅL FRA RELIS

Spørsmål om behandling av gravide og ammende med hyperlipidemi dukker jevnlig opp hos RELIS. Her har vi oppsummert det som til nå er kjent om legemiddelbehandling av denne pasientgruppen under graviditet og amming.



ILLUSTRASJONSFOTO. COLOURBOX

# Lipidsenkende midler

## Teoretisk bakgrunn

Kolesterol og andre produkter fra kolesterol syntesen er viktige for utvikling i fosterlivet og i nyfødtp perioden. Kolesterol er en essensiell del av cellemembraner og inngår blant annet i syntesen av steroidhormoner, galle og vitamin D samt utviklingen av sentralnervesystemet. Samlet gir dette et teoretisk grunnlag for å kontraindisere statiner og andre midler med effekt på kolesterol under graviditet og amming (1,2,3).

## Klinisk erfaring med lipid-senkende midler i graviditet

Det foreligger svært lite eller begrensede data vedrørende bruk av lipidsenkende legemidler under graviditet.

For statiner har enkelte kasuistikker reist mistanke om teratogen effekt og utfall som for tidlig fødsel, mens andre mindre studier ikke har kunnet bekrefte dette. Foreløpig finnes det derfor ikke sikre data som tilsier at det foreligger økt risiko for misdannelser knyttet til bruk av statiner under graviditet (1, 3, 4, 5). En metaanalyse fra 2012 sier at tilgjengelige data tyder på at statiner ikke kan anses som teratogene (1).

Det finnes ingen epidemiologiske data om bruk av fibrater, ezetimib eller nikotinsyre (som lipidmodifiserende middel) i svangerskapet (3, 4, 5).

Resinene (kolesevelam, kolestipol, kolestyramin) binder til gallsyrer i tarmen og danner et kompleks som ikke absorberes, men skilles ut med fæces. Fosterets kolesterolnivåer vil derfor ikke kunne påvirkes direkte og flere kilder angir at resinene kan brukes under graviditet (5, 6, 7). Dokumentasjon på bruk av resiner under første trimester synes å være noe begrenset, da disse kanskje først og fremst har vært brukt av gravide i forbindelse med kløe på grunn av svangerskapsassosiert kolestase, som er vanligst i senere del av svangerskapet. Langvarig bruk av resiner kan føre til nedsett opptak av fettløselige vitaminer og profylakse med fettløselige vitaminer bør derfor vurderes ved langvarig behandling under svangerskap (7).

## Klinisk erfaring med lipid-senkende midler ved amming

Også under amming er det svært liten erfaring med bruk av lipidsenkende midler.

For statiner kjenner vi ikke til en eventuell overgang til morsmelk. Statinene metaboliseres i all hovedsak via førstepassasje i lever, og har lav peroral biotilgjengelighet. Dette tilsier at den systemiske absorpsjonen via barnets mage-tarm-kanal vil være liten (2, 4).

Det finnes heller ingen data om bruk av fenofibrater eller ezetimib under amming eller kunnskap om eventuell overgang til morsmelk (2, 3, 4, 8, 9). Nikotinsyre er rapportert å forekomme i morsmelk, men kliniske data savnes. Ved bruk av lipidsenkende doser er det risiko for bivirkninger hos barnet (4, 8).

Det er lite klinisk erfaring med bruk av resiner under amming, men basert på fraværende systemisk absorpsjon angir flere kilder at disse kan brukes under amming (2, 9). En teoretisk påvirkning i form av reduserte kolesterolnivåer i melk og redusert absorpsjon av fettløselige vitaminer hos mor, kan imidlertid ikke utelukkes (2, 8).

## Hyperkolesterolemi i svangerskapet

Økte nivåer av kolesterol og triglyserider er normalt i svangerskapet. Nivåene kan øke med opp til 50 prosent, og for kvinner med familiær hyperkolesterolemi er den relative økningen omtrent lik som hos kvinner uten denne lidelsen. De totale nivåene av kolesterol og triglyserider blir imidlertid mye høyere hos kvinner med hyperlipidemi og det er ikke kjent om dette vil ha konsekvenser for mor og barn i et lengre perspektiv (1, 10). Det kan tenkes at forhøyede kolesterolnivåer in utero på sikt kan bidra til kardiovaskulær sykdom hos barnet, en teori som til nå delvis er bekreftet i dyrestudier (1, 6).

Forløp og utfall av svangerskap hos kvinner med familiær hyperkolesterolemi er undersøkt i enkelte studier. En norsk registerstudie av 1093 kvinner med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og to

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

# ved graviditet og amming



ILLUSTRASJON: BAKKEBØ/TONO COURBON

talt 2319 fødsler fant ingen økt risiko for lav fødselsvekt, for tidlig fødsel, eller misdannelser sammenlignet med den øvrige befolkningen (10). Andre studier har heller ikke funnet forskjeller i utfall av svangerskap hos kvinner med familiær hyperkolesterolemi sammenlignet med andre gravide (6).

## Anbefalinger

Utvikling av aterosklerose er en kronisk prosess og et opphør i behandling i forbindelse med graviditet og amming antas ikke å påvirke langtidsrisikoen. Spesiallitteratur og retningslinjer vurderer pr. i dag derfor risikoen av systemisk virkende lipidsenkende behandling som større enn nytten og anbefaler seponering av slike legemidler i forbindelse med graviditet og amming (1, 3, 4, 11, 12). Britiske retningslinjer for behandling av kvinner med familiær hyperkolesterolemi angir at statiner fortrinnsvis bør seponeres tre måneder før graviditetsforsøk (11). Eksponering for slike legemidler tidlig i graviditeten gir imidlertid ikke grunnlag for å avbryte svangerskapet (5). I de tilfeller der det er ønskelig

med farmakologisk intervensjon under graviditet og amming kan lokalt virkende midler som resiner forsøkes (6).

## Konklusjon

Vi vet foreløpig lite om bruk av lipidsenkende midler hos gravide og ammende. Ingen av de lipidsenkende midlene er kjente teratogener, men datagrunnlaget er sparsomt. Kolesterol er viktig både i fosterlivet og nyfødtp perioden, hvilket gjør bruk av kolesterolmodifiserende preparater problematisk. Risiko for skadelige effekter på fosteret eller diende barn kan ikke utelukkes og lipidsenkende midler anbefales seponert i forbindelse med graviditet og amming. Unntaket er resiner som ikke absorberes systemisk og som dermed ikke direkte kan påvirke fostre eller diende barn.

## REFERANSER

1. Kusters DM, Lahsinoui HH et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (3): 363–78.
2. Hale TW, editor. Medications and mothers milk: A manual of lactational pharmacology 2012; 15th ed.

3. Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk 2011; 9th ed.
4. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no> (4. mars 2014).
5. Källén K, Winbladh B. Läkemedel och fosterpåverkan. <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-och-fosterpaeverkan/> (4. mars 2014)
6. Eapen DJ, Valiani K et al. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: Case series and discussion. *J Clin Lipidol* 2012; 6 (1): 88–91.
7. RELIS database 2011; spm.nr. 2603, RELIS Nord-Norge. ([www.relis.no/database](http://www.relis.no/database)).
8. Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset. Läkemedel och amning. <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-amning/> (4. mars 2014)
9. National Library of Medicine (USA). Drugs and Lactation database (LactMed). <http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed> (4. mars 2014).
10. Toleikyte I, Retterstøl K et al. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation* 2011; 124 (15): 1606–14.
11. Thorogood M, Seed M et al. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BJOG* 2009; 116 (4): 478–9.
12. Robert S Rosenson RS et al. Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 12. februar 2014).

TINA BAKKEBØ  
RELIS VEST