

Lægemedler og graviditet

Jens Kølsten Petersen

I den seneste tid har der været en del debat om lægemidler og graviditet. Der er som følge heraf behov for en oversigt over betydningen for den gravide og for fostret af nogle af de lægemidler, som anvendes i tandlægepraksis. Man regner med, at 90% af de gravide indtager lægemidler under svangerskabet, og at de fleste lægemidler uhindret passerer fra moderen til fostret ved passiv diffusion over placenta-barrieren. Det kritiske tidspunkt under graviditeten er første trimester, fordi organdannelsen sker her. Mindre end 1% af alle medfødte misdannelser skyldes eksogene faktorer såsom lægemidler, toksiske stoffer eller stråling. Lægemedler inddeles internationalt set i fire kategorier på basis af deres mulige fosterbeskadigende egenskaber. Til gruppen af de sikre midler hører bl.a. penicillin, erytromycin, paracetamol, lokalanalgetika og antihistaminika. Til de mere usikre hører bl.a. benzodiazepiner, antipsykotika, tricykliske antidepressiva, metronidazol og kvælstofforilte. Blandt de farlige er cytostatika, androgene/anabole steroider, anti-coagulantia, antiepileptika, tetracykliner, litium og visse hudmidler. Også antivirale midler bør som følge af deres anti-DNA-virkning undgås under graviditet. Acetylsalicylsyre og NSAID-præparater bør ikke gives i sidste trimester. Endelig er det påvist, at tobak, alkohol og narkotika kan skade fostret. Der er således grund til at advare mod overdreven brug af lægemidler under graviditet for at undgå fosterskader. Tandlægen bør derfor altid spørge den unge kvinde om eventuel mulighed for graviditet, inden lægemidler ordineres.

Der har i den senere tid været skrevet og talt meget om lægemidlers fosterbeskadigende effekt (jf. fenemal). I denne artikel skal kort redegøres for betydningen for fostret og den gravide mor af nogle af de lægemidler, som anvendes i tandlægepraksis.

Formålet med artiklen er at give en oversigt over lægemidler, som anvendes i odontologisk praksis, og deres betydning for fostret og den gravide kvinde.

Definitioner

Dysmorfofen effekt: Funktionel eller morfologisk effekt på fostret.

Embryotoksicitet: Toksisk beskadigelse af fostret. Der er tale om en direkte påvirkning af fostrets levedygtighed, normalt ikke medførende medfødte misdannelser.

Mutagene egenskaber: Ændringer i arveegenskaberne (DNA-påvirkning).

Organogenesen: Organdannelse i fostret i 3.-11. uge efter befrugtningen.

Placenta-barrieren: Fostrets blod adskilles fra moderens blod ved en membran bestående af tre vævslag: villus-epitel, korion-bindevæv og fostrets kapillærendotel (Fig. 1). Denne membran er i begyndelsen af graviditeten ca. 25 µm tyk, ved slutningen af graviditeten kun 2-4 µm. Arealet af villi angives til ca. 10 m². Placentas blodgennemstrømning er på den materielle side ca. 500 ml/min. og på den føtale side ca. 250 ml/min., altså høje værdier.

Teratogen effekt: Effekt, der medfører en større anatomisk defekt i fostret (teratos (gr.) = monster).

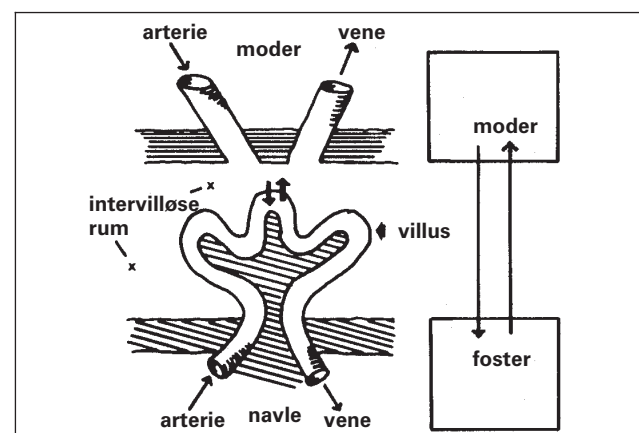


Fig. 1. Skematisk fremstilling af transporten af lægemiddel mellem mor og foster via placenta. I det intervilløse rum findes væske (efter (1)).

Fig. 1. Schematic drawing of the transport of a drug between the mother and the foetus across placenta. There is fluid in the intervillous space (after (1)).

Den gravides medicinforbrug

Såfremt jerntilskud og vitaminer inkluderes, regner man med, at ca. 90% af alle gravide kvinder på et eller andet tidspunkt under graviditeten indtager et eller flere lægemidler (2). Epidemiologiske studier tyder på, at gravide indtager flere lægemidler end ikke-gravide i samme aldersgruppe (3). Hyppigst indtages svage analgetika og antibiotika, lidt sjældnere midler mod obstipation, kvalme eller halsbrand. En lille gruppe af gravide har dog brug for kontinuerlig medicinsk behandling pga. kroniske sygdomme eller disposition for svære svangerskabskomplikationer, fx diabetes mellitus, epilepsi eller disposition til tromboemboliske komplikationer.

Lægemidler passerer fra moderen til fostret via placenta, og passagen sker ved *passiv diffusion*. Lægemidler med molekylvægt større end 1.000 dalton (fx heparin) passerer derfor ikke placenta. De fleste lægemidler har imidlertid en molekylvægt på 300-400 dalton (2). Lipidopløselige lægemidler passerer lettere end hydrofile lægemidler, og som følge af det lavere pH i navlestrengsblod fremmes overgangen af lægemidler, som er svage baser. Fra slutningen af første trimester findes i fosterleveren lægemiddelmetaboliserende enzymer, som kan omdanne lipidopløselige lægemidler til potentielt toksiske metabolitter. De har en tendens til at akkumulere i fostret, fordi passiv tilbagediffusion via placenta ikke er mulig.

For enkelte lægemidler kan farmakokinetikken ændres betydeligt under svangerskabet, især i sidste trimester pga. fysiologiske graviditetsforandringer såsom øget væskevolumen, øget nyregennemblødning, nedsat serumalbumin og øget metabolisk aktivitet i leveren med hurtig lægemiddelomsætning (4).

Påvirkningen på fostret

Det vides ikke, hvorfor lægemidler kan forårsage misdannelser, men for et bestemt lægemiddel øges risikoen for misdannelser, med stigende dosis og længere behandlingstid. En vis genetisk disposition hos fostret spiller utvivlsomt en rolle. Endelig spiller tidspunktet i fosterudviklingen for lægemiddelreaktionen en stor rolle (Fig. 2).

Skader på det befrugtede æg eller embryoet indtil ca. tre uger efter befrugtningen fører oftest til abort, mens senere skader enten kan give abort eller teratogen effekt (4). Organogenesen foregår stort set fra 3.-11. uge efter befrugtningen. Udviklingen af centralnervesystemet og hjertet starter tidligt i denne periode. Det mest kritiske tidspunkt for større skeletmisdannelser er fra 4.-6. uge (somitstadiet). Urogenitalsystemets udvikling sker relativt sent (6.-11. uge). Tyggeorganet dannes typisk omkring 7.-9. fosteruge (Tabel 1). Risikoen for medikamentel påvirkning af fostret er størst fra 3.-11. uge (dvs. fra 5.-13. uge efter begyndelsen af sidste menstruation).

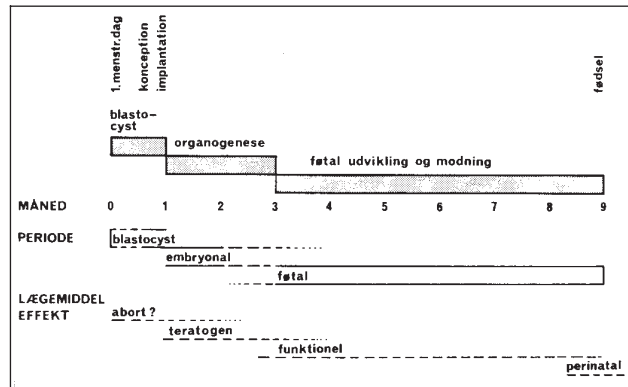


Fig. 2. Den tidsmæssige sammenhæng mellem fosterudviklingen og indvirkningen af lægemidler på fostret (efter (1)).

Fig. 2. Relation between time of foetal development and drug effect on the foetus (after (1)).

Synlige misdannelser ses hos 1-2% af alle nyfødte, og der konstateres yderligere misdannelser hos 1-2% af børnene i løbet af de første levemåneder (2). I mere end $\frac{2}{3}$ af tilfældene kan man ikke påvise nogen specifik årsag hertil; hos 10-15% har misdannelserne en genetisk årsag, og ca. 7% af tilfældene kan henføres til en maternel årsag (endokrine lidelser, sult, infektioner m.m.). Mindre end 1% af alle medfødte misdannelser skyldes eksogene faktorer som lægemidler, toksiske stoffer og stråling. Lægemiddelinducerede misdannelser er således meget sjældne (2,4).

Tabel 1. Embryonal og føtal udvikling hos mennesket (efter (1)).

	Dage
Drægtighedsperiode	267
Blastulastadiet	4-6
Implantation af det befrugtede æg	6-7
Neuralpladen	18-10
Første somit	20-21
Første brankialbue	20
Hjerteslag	22
Pronephros (nyre)	22
Gl. thyroidea	27
Anlæg til øvre ekstremitet	27-28
Lungeanlæg	28
Anlæg til nedre ekstremitet	29-30
Fingeranlæg	35
Ossifikation begynder	40-43
Ganen lukket	56-58
Urethra-furen lukket	90

Vurdering af de enkelte lægemidler

Der findes ikke noget sikkert grundlag til at afgøre, om et lægemiddel er teratogent eller ej. I praksis bør man udvise stor forsigtighed med administration af lægemidler til gravide og opveje en eventuel risiko på fostret mod kvindens behov for behandling.

Internationalt set skelner man imellem fire kategorier af lægemidler efter formodet fosterbeskadigende risiko. De med * mærkede lægemidler har specielt interesse for tandlæger:

A. Lægemidler som med stor sandsynlighed kan antages ikke at være teratogene eller at have andre uheldige virkninger under graviditeten

Det drejer sig om lægemidler, som enten i kontrollerede undersøgelser har vist sig at være uden fosterbeskadigende effekt hos mennesket, eller som har været i brug i længere tid, uden at der er fremkommet mistanke om teratogen effekt eller andre skadevirkninger.

Eksempler herpå er: *penicillin (med forbehold af pivampicillin (Pondocillin) og pivmecillinam (Selexid)), cefalosporiner, *erytromycin, *paracetamol, *lokalanalgetika, første generations antihistaminika (fx meklozin (Postafen) og cyklizin (Marzine)), kromoglikat (Lomudal), antacida og jernpræparater.

B. Lægemidler som man ud fra tilgængelige oplysninger ikke kan drage sikre konklusioner om

Et flertal af lægemidlerne falder i denne gruppe. Årsagerne til usikkerheden kan være flere: 1) det aktuelle lægemiddel er så lidt anvendt, at erfaringsgrundlaget er lille, og systematiske studier mangler, 2) undersøgelser er udført, men disse har ikke givet éntydige svar, eller 3) specielle forhold ved lægemidlet har skabt usikkerhed, fx enkeltstående kasuistikker om fosterskade, påviste teratogene effekter i dyreforsøg, mutagene effekter i dyreforsøg, cytotoxicitet etc., uden at man klinisk har kunnet verificere mistanken.

Eksempler herpå er: *benzodiazepiner, antipsykotika, tricykliske antidepressiva, nitrofurantoin (bruges til urinvejsinfektioner), trimetoprim (bruges til urinvejsinfektioner), *metronidazol, p-piller og *flygtige anæstesi midler, herunder også N₂O.

C. Lægemidler som med sikkerhed eller stor sandsynlighed er teratogene

Det klassiske eksempel herpå er thalidomid, som i slutningen af 1950'erne medførte hyppige og særegne misdannelser hos mere end 10.000 børn i Europa. Det førte til større årvågenhed og skærpede krav om afprøvning af lægemidler. Følgende lægemidler er som regel, men ikke altid, kontraindicerede til gravide: diverse cytostatika, diætyltilbøstrol, androgener/

anabole steroider, perorale antikoagulantia, antiepileptika, aminoglykosider, *tetracykliner litium og retinoider (hudmidler).

D. Lægemidler som kan skade det nyfødte barn, hvis de gives i sidste del af svangerskabet eller under fødslen

En række lægemidler med virkning på centralnervesystemet kan fremkalde hypotoni (»floppy infant syndrome«), respirationsdepression, nedsat sugeevne eller medføre lettere psykomotorisk påvirkning af barnet.

Eksempler herpå er: narkosemidler, opioid analgetika (morfin, petidin o.lign.), hypnotika, sedativa, antipsykotika.

Andre lægemidler kan medføre skader: sulfonamider (risiko for hyperbilirubinæmi og kernicterus), *acetylsalicylsyre og *NSAI (blødningstendens, vehæmmende effekt og lukning af ductus arteriosus), betablokkere (bradykardi), *glukokortikoider (binyrebarksuppression), antityreoide midler (hypothyreose), *tetracykliner (skader på tænder) og perorale antikoagulantia (blødninger).

Odontologiske kommentarer til de enkelte præparater

Analgetika og antiinflammatoriske midler – Der foreligger ingen mistanke om fosterbeskadigende effekt af *paracetamol*, selv ikke efter toksiske doser. Paracetamol er det naturlige førstestalspræparat, hvis der skal gives et smertestillende præparat under graviditeten. *Acetylsalicylsyre* har i nogle studier vist sig at kunne inducere misdannelser, især hjertemisdannelser, men det er ikke definitivt fastslået. Acetylsalicylsyre og de non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAI) kan give fosternyreskader (oligohydramnion) og mod slutningen af svangerskabet risiko for blødning og lukning af ductus arteriosus in utero med pulmonal hypertension (3-5).

Tabel 2. Koncentrationen af lidokain i forskellige væv i marsvinmodre og -fostre. Det høje tal for fosterleveren skyldes, at enzymsystemet, der nedbryder lidokain (amidase), endnu ikke er udviklet hos fostret (efter (6)).

Væv	Maks. konc. i moderen	Maks. konc. i fostret
Blod (µg/ml)	7,6	3,6
Myocardium	17,2	8,9
Hjerne	31,9	9,7
Nyre	42,3	5,8
Lever	7,8	22,9

Tabel 3. Forholdet mellem plasmaproteinbindingskapaciteten og vena umbilica/moderblod (VU:M) for forskellige lokalanalgetika. Jo højere VU:M, jo større koncentration i fosterblodet. Proteinbindingskapaciteten er et procenttal, som udtrykker andelen i %, som er bundet til plasmaalbumin. Jo højere proteinbinding, jo lavere VU:M (efter (6)).

Præparat	Proteinbindingskapacitet i %	Koncentration (µg/ml) i moderblod	Koncentration (µg/ml) i v. umbilica	VU:M VU:M ratio
Prilokain	55	1,03-1,5	1,07-1,5	1,0-1,18
Lidokain	64	1,23-3,5	0,8-1,8	0,52-0,69
Mepivakain	77	2,91-6,9	1,9-4,9	0,69-0,71
Bupivakain	95	0,26	0,08-0,11	0,31-0,44
Etiokain	94	0,25-1,3	0,07-0,45	0,14-0,35

Lokalanalgetika – Lokalanalgetika kan anvendes under graviditeten uden risiko for fostret, selvom lokalanalgetika passerer over i fostret i næsten samme koncentration som i moderens blod (Tabel 1 og 2) (6). Diffusionen af lokalanalgetika over placentabarrieren er omvendt proportional med graden af proteinbinding. Prilokain (Citanest) viser den højeste vena umbilica: moderblod ratio (Tabel 3). Enkelte lærebøger advarer mod at bruge prilokain med felypressin (Citanest med Octapressin), idet felypressin har en mild oxytocineffekt, hvorved tonus i uterus kan øges, således at den placentære cirkulation øges (7).

Kvælstofforilte – De fleste lærebøger advarer mod at bruge N₂O i første trimester pga. af en vis risiko for teratogen påvirkning (8,9). Det kan derimod godt anvendes i både andet og tredje trimester. Gravide klinikassistenter og tandlæger kan godt arbejde med kvælstofforilte uden risiko under forudsætning af en god og sikker afsugning fra patienten og god ventilation på klinikken (10).

Antibiotika – De fleste penicillinforbindelser og erytromycin synes at være uskadelige for fostret og kan bruges uden restriktioner under graviditet bortset fra pivampicillin og pivmecillinam (kan svække fedtsyreamsætning hos fostret). Tetracykliner inkorporeres i tandemaljen og beskadiger ameloblasterne fra og med fjerde fostermåned. Ved brug under graviditet er det dog kun de primære tænder, som misfarves. Tetracykliner inkorporeres også i skelettet, men betydningen af dette er ukendt. Store undersøgelser tyder på, at metronidazol ikke har nogen teratogen effekt, selv om der findes enkelte kasuistikker, som skaber en vis usikkerhed. Men metronidazol har vist sig at producere mutagene stoffer in vivo, og på dette teoretiske grundlag er der derfor grund til at advare mod brugen af metronidazol i hvert fald i første trimester. Dette gælder også for Elyzol Dental Gel.

Antimykotiske midler – For alle disse midler gælder det, at man så langt som muligt bør undgå systemisk anvendelse hos den gravide, hvorimod antimykotika til lokal anvendelse i mundhulen godt kan anvendes til den gravide, fx amfotericin B (Fungilin sugetabletter), miconazol (Brentan gel), nystatin (Mycostatin) eller klorheksidin.

Antivirale midler – Dette er toksiske stoffer, som normalt ikke skal anvendes under graviditet (kan påvirke DNA-syntesen). Dette gælder også den lokale anvendelse af præparater som fx aciclovir (Zovirax), idoxuridin (Iduridin) og tromantadin (Virumerz) til behandling af herpes labialis. I stedet for kan anvendes påsmøring af æter med vatpind så tidligt i forløbet som muligt.

Glukokortikoider – Moderate doser giver en let væksthæmning hos fostret, men der er ikke holdepunkter for misdannelser. Bør dog ikke anvendes systemisk. Lokal behandling af slimhindelidelser under graviditet kan godt gøres uden risiko.

Benzodiazepiner – Flere rapporter har rejst mistanke om, at diazepam (Stesolid) øger risikoen for læbe-gane-spalte. Der er også beskrevet et syndrom med psykomotorisk retardation og enkelte strukturelle misdannelser i ansigtet hos børn af mødre, som har brugt høje doser af især diazepam og oxazepam i svangerskabet. Alt i alt er spørgsmålet om, hvorvidt benzodiazepiner har skadelige effekter på fostret, fortsat uafklaret. Men der er grund til at fraråde brugen af disse stoffer til gravide, i hvert fald over længere tid. Sporadisk brug, fx ved søvnproblemer mod slutningen af graviditeten medfører næppe nogen risiko.

Antihistaminer – Der er i dag ingen grund til at tro, at første generationsantihistaminer (H₁-antagonister), som også en del bruger mod svangerskabskvalme, er skadelige for fostret. De ►

bedst undersøgte præparater er meklozin og cyklizin, men det gælder sikkert for hele gruppen. Tilbageholdenhed med anden generationsmidler tilrådes.

Slimhindedetumescerende midler (næsemidler) – Der er ingen holdepunkter for skadelige effekter af disse midler (fx efedrin).

Tobak, alkohol og narkotika – Tobaksrygning øger risikoen for spontanabort, vækstretardation, placentapatologi, perinatal dødelighed og muligvis morfologiske fosterskader. En mulig risiko for senere adfærds- og indlæringsvanskeligheder foreligger.

Et stort alkoholforbrug (over 60 g/dag, 1 genstand = ca. 12 g alkohol) medfører føtalt alkoholsyndrom med vækstretardation, hyppige misdannelser, visse former for ansigtsanomali-er og mental retardation. Skader efter mindre forbrug er vanskeligt at påvise, men kan ikke udelukkes; nogen sikker nedre grænse kendes ikke. Der er ikke påvist sikker teratogen effekt af narkotika. Kokain kan give vækstretardation, fare for præmatur fødsel og måske en risiko for hjerneskader hos fostret. Der er også mistanke om misdannelser. Ellers ligger risikoen hos stofmisbrugere i samspillet med misbrug af tobak og alkohol og dårlige sociale forhold. ■

English summary

Drugs and pregnancy

Lately there has been a debate around the use of drugs by pregnant women. In the article, a review of the most often used drugs in dentistry and their relation to the foetus and the mother is presented.

Litteratur

1. Juul P. Farmakologi. 2.udg. København: Forlaget for Faglitteratur, 1978: 106-8.
2. Pedersen GT. Lægemidler og graviditet. I: Kampmann JP, Gram LF, Hansen JM, Nielsen-Kudsk F, Schou JS, red. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag, 1994: 553-6.
3. Kringelbach M. Lægemidler og graviditet. I: Kristensen MB, red. Lægemiddelkataloget 1996. København: Lægemiddelkataloget, 1996: 40-1.
4. Christoffersen T, Nesheim B-I, Nylander G. Graviditet og lægemidler. I: Vennerød AM, red. Norsk legemiddelhåndbok 1996-97 for helsepersonell. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok i/s, 1996: 888-97.
5. LINFO. FASS 1996. Stockholm: Linfo Läkemedelsinformation, 1996: 1143-8.
6. Covino BG, Vasallo HG. Local anesthetics. Mechanisms of action and clinical use. New York: Grune & Stratton, 1976: 112-3.
7. Kay LW. Drugs in dentistry. 2nd ed. Bristol: John Wright, 1972: 240.
8. Hallonsten A-L, Koch G, Löfström B. Lustgassedering inom tandvården. Stockholm: Tandläkarförlaget, 1988: 98.
8. Little JW, Falace DA. Dental management of the medically compromised patient. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1988: 328.
10. Arbejdsmiljøfondet. Sikker omgang med anæstesi- og berusingsmidler. BSR 11. København: Arbejdsmiljøfondet, 1984.

Forfatter

Jens Kølsen Petersen, lektor, specialtandlæge, MS
Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet.