



**Karolinska
Institutet**

Läkemedelsbehandling under graviditet och amning

Lisa Forsberg, barnläkare, med dr
BUMM Liljeholmen, Astrid Lindgrens
Barnsjukhus

Institutionen för Klinisk Vetenskap, Intervention
och Teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet



Riskexponeringar under graviditet och amning

- Läkemedel
- Maternell sjukdom

- *Alkohol*
- *Droger*
- *Tobak*
- *Miljögifter*
- *Maternell stress/endogena faktorer*



Amning och läkemedel- faktorer av betydelse

- Läkemedlets grad av överföring
- Läkemedlets potentiella toxicitet
- Poly-/monoterapi
- Kvinnans önskan, erfarenhet och planer för amning
- Behandlingens indikation- sjukdomens svårighetsgrad
- Behandlingens duration
- Hel-/delamning
- Barnfaktorer
 - Gestationsålder
 - Ålder
 - hälsa

Amning och läkemedel

- Dosen via modersmjölken lägre än intrauterin dos
- *Grov* tumregel: Relativ barndos <10 % = borde gå bra att amma

- Relativ barndos

$$C_{\text{mjölk}}(\text{mg/ml}) \times 150 (\text{ml/kg/dygn}) \times 60 (\text{kg}) \times 100$$

$$\text{Dygnsdos}_{\text{moder}} (\text{mg/dygn})$$

Amning och läkemedel

- Upptag och eliminering av ett läkemedel hos det ammade barnet har betydelse för risken att påverkas
- Barnets ålder –prematurnitet
- Tänk på outliers- genetisk variabilitet
- Inte bara ja/nej
 - Kom ihåg övervakning, kliniska kontroller, ev TDM
- Sällan aktuellt ”tajma” amning
 - Risk att störa amning?

Amning och läkemedel

- Negativa events ovanligt
- Lite forskning
- Mest fall- fallserier
- När det förekommer:
 - Oftast små barn 0-2 mån
 - Oftast CNS-läkemedel
 - Antibiotika- mag-tarm effekt- tarmflora

Kodein och amning- ett fall

- Barnet fullgånget, vaginal förlossning
- Modern medicinerat med kodein postpartum – smärtor relaterat till klipp
- Dag 7: från och till amningssvårigheter och trötthet
- Dag 11: nått födelsevikt
- Dag 12: gråblek, dåligt ätande
- Dag 13: funnen död
- Obduktion visat morfinnivåer 70 ng/mL (vanlig nivå hos amningsexponerade spädbarn 0-2,2). Bröstmjölksnivåer 4-40 ggr högre än normalt.
- CYP2D6- modern ultrasnabb metaboliserare
- Spädbarn dålig metabolism av morfin

Koren et al 2006 Lancet

Amning och några andra vanliga läkemedel

Läkemedel	Klass enl Janusinfo	Rekommendation
Sertralin	2	Ovanligt mycket data, många fall utan negativ effekt. Enstaka fall av negativa events
Levetiracetam	2	RBD 16%. Observans rekommenderas, ev s-konc
Propavan	3	Kliniska data saknas- amning avråds
Metronidazol	2	Stor variation RDB. Diarré har rapporterats. Risk måttlig.
Metformin	1	RBD <0,6%. Inga negativa effekter hos 72 ammade barn
Metoprolol	2	RBD 4%. Observans gällande biverkningar (bradykardi, hypoglykemi) rekommenderas.
Morfin	2	Risk låg vid enstaka doser. Vid upprepade doser rek observans (sedering, obstipation, andningsdepression)
Takrolimus	2	Inga neg data men påverkan på immunsystemet kan ej utslutas

Fall 1

- Karin 28 år
- Generaliserad tonisk klonisk epilepsi
- Behandlas med lamotrigin, upptrappande doser under graviditet
- Friskt barn
- 2 månader gammal flicka följs på barnklinik
- Hudutslag sedan några veckors ålder
 - Tolkas som atopiskt eksem
 - Komjölksproteinallergi övervägs
- S-lamotrigin: nivåer i nedre terapeutiskt intervall
- Amning avbryts
- Utslag försvinner inom loppet av några veckor

Amning och lamotrigin

- Genomsnittlig relativ barndos 11%
- Potentiella biverkningar:
 - Sedering
 - Leverpåverkan
 - Hudutslag
- Kontroll hos barnläkare
 - Klinisk kontroll
 - S-lamotrigin
 - ASAT, ALAT

Amning och litiumbehandling?

- Ofta avråds amning (klass 3 Janusinfo)
 - 10-200% av mödrars konc hos barn
 - Risk för Li intox, ffa i vissa kliniska situationer
 - Njurar, hjärta, thyroidea
- Studier och ökande klinisk erfarenhet
 - Amma om man mäter konc hos barnet och har uppsikt
 - Gör individuell bedömning
 - Alltid följas av barnläkare



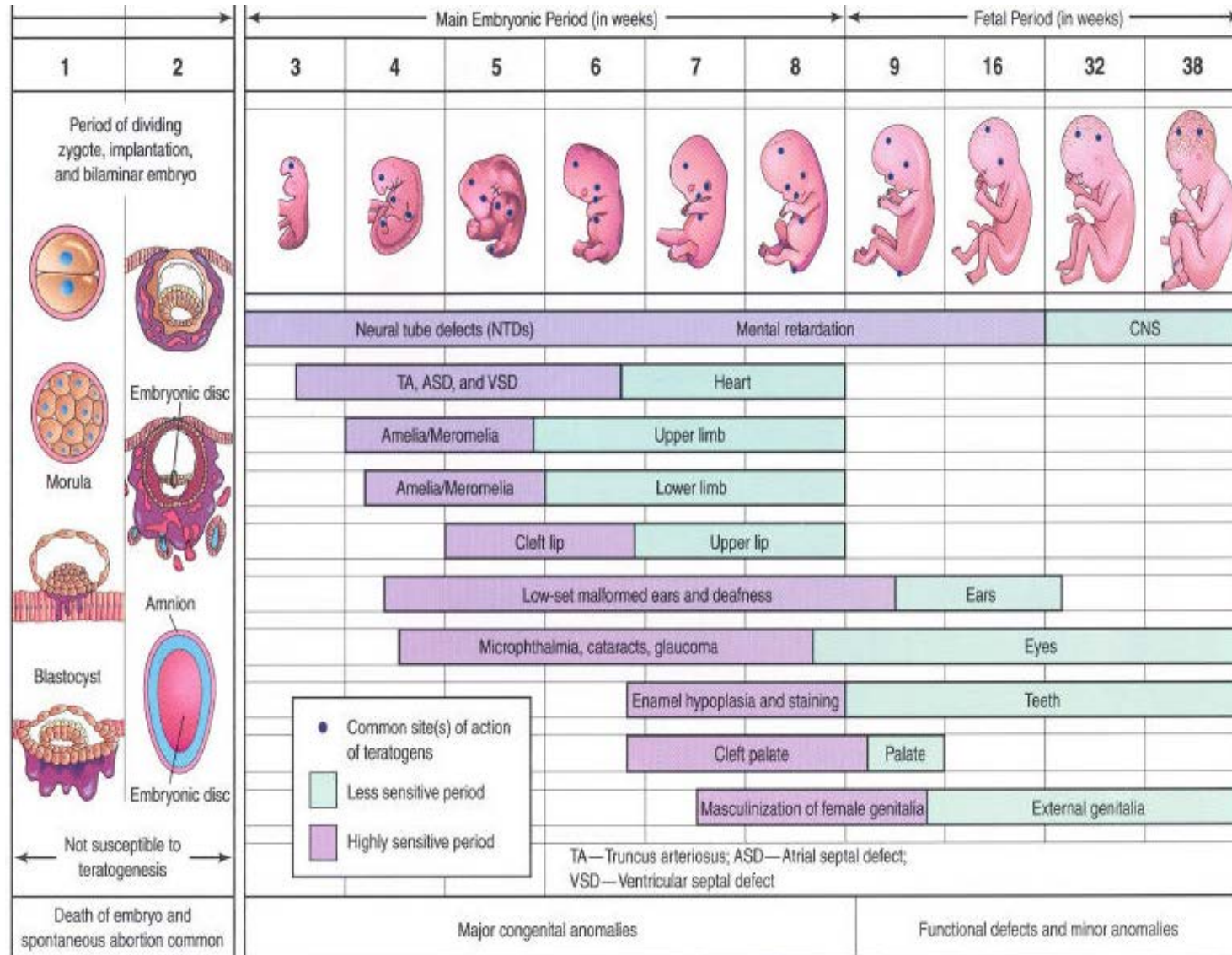
**Karolinska
Institutet**



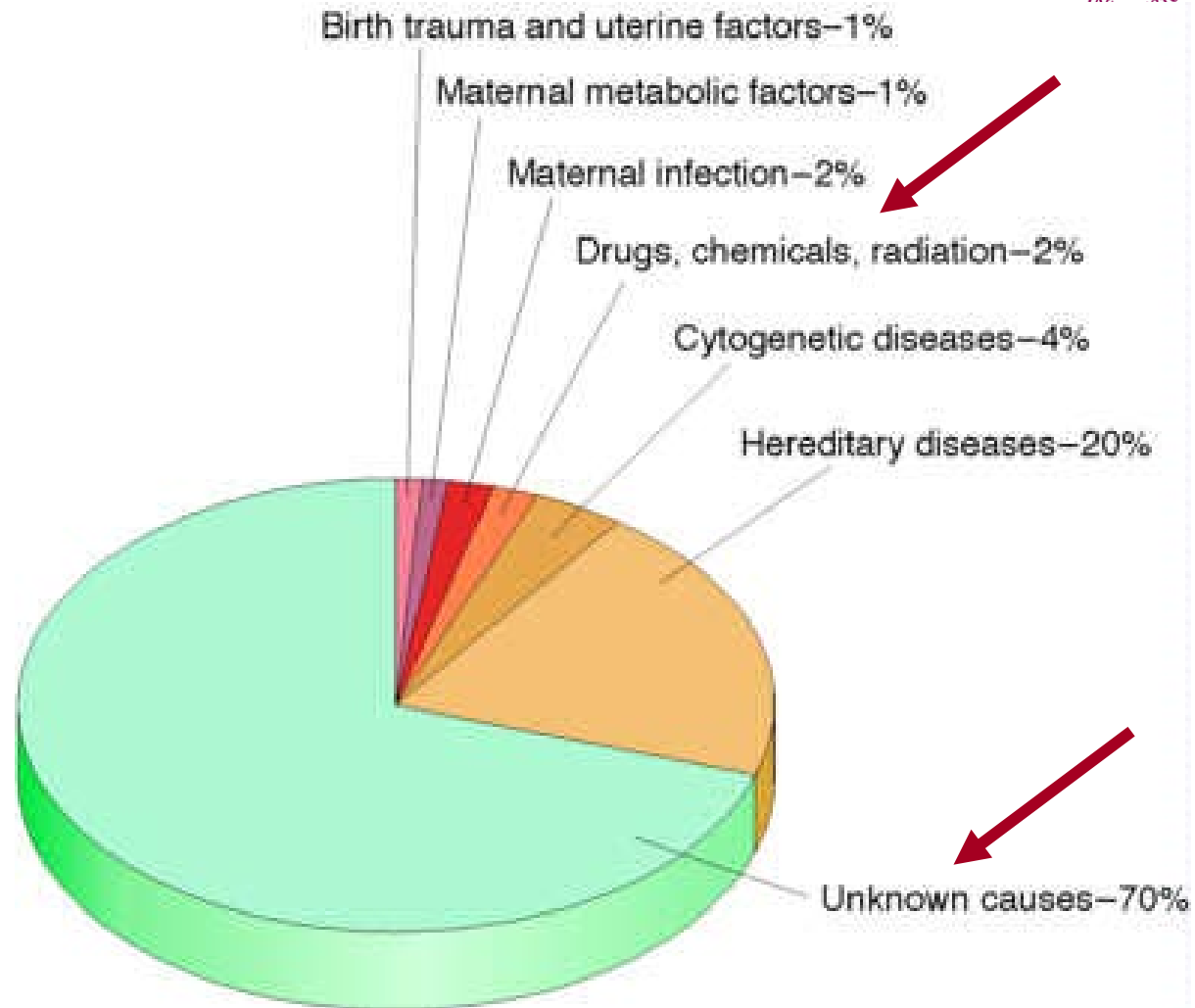
Läkemedel och graviditet

Tänkbara effekter av fosterskada

- Missfall/intrauterin fosterdöd
- **Missbildningar**
- Påverkan på fetal tillväxt
- Påverkan på graviditetslängd
- Minor malformations
- Neonatal påverkan
- Långtidseffekter
 - CNS
 - Cancer



The cause of birth defects



Ref : Gale Encyclopedia of Medicine, 2002

Hur vanligt är läkemedelsbehandling under graviditeten?

- Omkring 2/3 har tagit läkemedel
- Läkemedelsbruket under graviditet ökar
- Finska data visar att 20 procent har använt ett potentiellt skadligt läkemedel och att 2,4 procent har använt preparat som säkerställt kan orsaka fosterskador
- Endast drygt 40 läkemedel har en säkert påvisad effekt att ge missbildningar

Principer för behandling under graviditet

- Respekt för oron!
- Tänk på bakgrundsrisker missbildning
- Två individer behandlas, den ena syns och är pratbar
- Tidpunkt för exponering viktig
- Undvik polyfarmaci

Principer för behandling under graviditet

- Ingen "onödig" behandling
- Lägsta *effektiva* dos (men dosera korrekt!)
- Använd väl kända läkemedel
- Underbehandling vanligare än onödig behandling: *förklara vikten av behandling under graviditeten för fostrets skull*

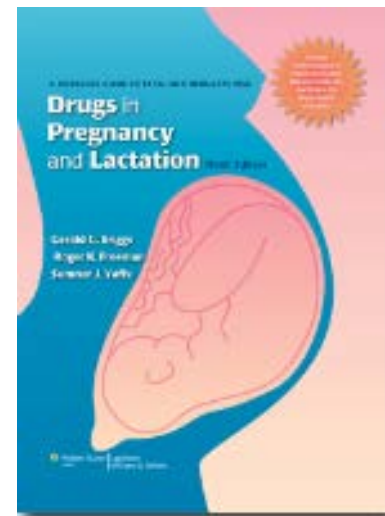
Hur studera effekter av läkemedel under graviditet?

- Registerstudier
 - Fall-kontroll
 - Kohort
- Kliniska kohorter
- Fallrapporter
- Teratology Information Services

Svenska register som används:
Medicinska födelseregistret
Läkemedelsregistret
Patientregistret
SNQ

Var finns informationen?

- Janusmed graviditet
- Janusmed amning
- Briggs
- FASS (?)



Blinda fläckar i de flesta källor?

- Sjukdomens egeninflytande
- Påverkan på CNS utveckling
- Kombinationsbehandling
- Missbildningar som inte syns från början
- Missbildningar som aborteras i allt större utsträckning
- Genetiska varianter, ovanliga metaboliska vägar

Boten eller soten?



Immunosuppressiva läkemedel

- Sannolikt ej förhöjd missbildningsrisk
- Uppföljning postpartum i vissa fall
 - Imurel (azatioprin), trombocytopeni, leukopeni
- Antikroppsbaseerade läkemedel
 - Ex adalimumab (Humira)
 - Överföring av IgG över placenta (sen graviditet)
 - Levande vaccin

Levande vacciner och biologiska läkemedel

- Överföring av antikroppar sker mest under senare delen av graviditeten (eller...?)
- Biologiska läkemedel – RA, inflammatorisk tarmsjukdom
- God effekt- stor klinisk betydelse
- Cheent et al 2010 Journal of Crohn's and Colitis
 - Infliximab
 - BCG vaccin vid 3 mån
 - Dissiminerad BCG-infektion, avled vid 4,5 mån

Råd vid användning av immunosuppressiva läkemedel under graviditet

- Indikationen för rotavaccin är relativ- undvik oftast
- Skjut på BCG
- 6-8 mån = faran över
- Frikostighet med remiss till vaccinationsmottagningen, Sachsska Barnsjukhuset
- I vissa fall uppföljning hos barnläkare för kontroll av blodstatus, diff

Informationskällor

- **Janusmed fosterpåverkan**
- **Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning**
Läkemedelsboken 2014
- **Infpreg**
Kunskapscentrum för infektioner under graviditet, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.
- **Drugline**
Frågor och svar om läkemedel, varav en stor andel rör graviditet. Produceras av läkemedelsinformationscentralerna. Markera "pregnancy" i rutan Filter, för att få fram frågor om graviditet.
- **Motherisk**
Kanadensiskt informations- och forskningsprogram på "Hospital for Sick Children" i Toronto.
- **Embryotox.de**
Tyskt informations- och farmakovigilanscentrum inom embryonaltoxikologi (Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy).
- **Reprorisk via Micromedex: Gratis för användare inom SLL**
Fyra databaser om risker under graviditet till följd av läkemedel, kemikalier och miljögifter: REPROTOX®, REPROTEXT®, TERIS, and Shepard's Catalog. Nås via e-biblioteket.sllbiblioteken.org. Klicka på Databaser och därefter på Micromedex 2.0. Efter sökning presenteras resultaten under rubriken Reproductive Risk Information.