



ACE-hemmere/AT-II antagonister
og graviditet
- unngå bruk hos unge kvinner!

Vigdis Solhaug, cand.pharm.

RELIS Sør-øst, 16.02.2011



PRODUSENTUAVHENGIG LEGEMIDDELINFORMASJON



Kasus - bivirkningsmelding

- Kvinne, 35 år, med alvorlig migrene, 2-3 anfall per uke. Behandles profylaktisk med kandesartan (Atacand), pramipeksol og amitriptylin, og bruker zolmitriptan og metoklopramid ved anfall. Gravid for 2. gang (tidlig abort 1. gang). Følges opp av allmennpraktiker, nevrolog og fødselslege. Ultralyd uke 12 og 30. Legemidlene er dokumentert i innkomstjournal i begge svangerskap.

Kasus - bivirkningsmelding

- I uke 31 oppdager jordmor redusert fundusmål, og hun innlegges. Barnet fødes i uke 33. Det ble diagnostisert anhydramnion, renal tubulær dysgenesi, skallehypoplasi, lungehypoplasi og hyaline membraner i lungene. Uforenlig med liv.
- **Publisert:** Haaland K. Angiotensin II receptor antagonist against migraine in pregnancy: fatal outcome. *J Headache Pain* 2010; 11(2): 167-9.

Fostertoksisitet 2. og 3. trimester

- Renin-angiotensin systemet
 - viktig for nyrenes utvikling og funksjon i fosterlivet



ACE-hemmer/AT-II antagonist

Anhydramnion/oligohydramnion



Ekstremitetskontrakturer, skallehypoplasi, lungehypoplasi og vekstretardasjon

Hva med 1. trimester?

- Usikkert
- Neppe stor risiko for misdannelser
- Bruk i 1. trimester gir ikke grunn til svangerskapsavbrudd
- Behandling med ACE-hemmer/AT-II antagonister **må** avsluttes med en gang svangerskap oppdages, helst før.

Hva kan gravide bruke? - Spør RELIS!

The image shows two browser windows from the RELIS website. The left window displays the main page with a navigation menu and a list of publications. The right window shows a detailed article titled "Antihypertensiva til gravide".

Left Window: RELIS - Publikasjoner

Publikasjoner

- 2011: Triptaner under graviditet og amming. Publisert 21.06.10. Av Myhr R, Johansen JS, Solhaug V.
- 2010: Publisert i Utposten.
- 2009: Under graviditet og amming må det legges stor vekt på ikke-medikamentelle tiltak i behandlingen av migræne, som å unngå utløsende faktorer. Paracetamol er førstevalg ved anfallsbehandling (1,2).
- 2008: Graviditet. Dersom behandling av den gravide med triptaner vurderes, bør dette skje på klar indikasjon. Fordelene ved behandlingen og mulig risiko for barnet bør vurderes nøye. Hovedvekten av dokumentasjonen på bruk av triptaner under graviditeten finnes for sumatriptan (Imigran), som bør være førstevalg hvis triptanbehandling anses som nødvendig (2,3). Registerdata og prospektive studier med til sammen rundt 1400 eksponerte fostre, hovedsakelig i første trimester, har ikke gitt holdepunkter for økt risiko for misdannelser etter bruk av sumatriptan under graviditeten (2).
- 2007: Eldre publikasjoner.

Right Window: Utredning - Antihypertensiva til gravide

Spørsmål

Kvinne med hypertensjon planlegger graviditet. Lege spør hvilke legemidler som kan brukes.

Svar

Metyldopa

Det finnes ikke holdepunkter for at metyldopa har teratogene egenskaper. Metyldopa regnes som førstevalg for behandling av hypertensjon hos gravide (1,2).

Betablokkere (inkl. labetalol)

Antihypertensiv behandling med betablokkere og labetalol (alfa- og betablokkere) i svangerskapet ser ikke ut til å gi strukturelle fosterskader (2-4). Disse har vært lenge på markedet og anses som trygge. Det anbefales imidlertid at man er ekstra oppmerksom på betablokkereffekter som nedsatt hjertefrekvens, hypoglykemi og respirasjonsproblemer, spesielt hos premature nyfødte, hvis mor har bruk betablokkere helt frem til fødselen.

Kalsiumantagonister

Det er teoretiske betenkeligheter med bruk av kalsiumantagonister i tidlig graviditet, da noen prosesser i embryogenesen er kalsiumavhengige. Kalsiumantagonister er vist å være teratogene i dyreforsk og (oftest i høye doser) og derfor hevder noen kilder at bruk bør begrenses, spesielt i første trimester (2,5). Det finnes dog ikke holdepunkter for at kalsiumantagonister er teratogene hos mennesker, basert på den begrensede dokumentasjonen som foreligger som foreligger (1). Det er mest erfaring med bruk av nifedipin og verapamil (2).

Tiazider

Tiazider i lave doser er ikke assosiert med fosterskader. Ved bruk i tredje trimester er det imidlertid en viss risiko for at tiazider (og andre diuretika) kan gi elektrolyttforstyrrelser hos fosteret, og det er også rapportert om trombocytopeni. Diuretika bør ikke brukes ved preeklampsi (1,6).

ACE-hemmere/AT-II antagonist

ACE-hemmere og AT-II antagonist er teratogene hos mennesker, og er derfor absolutt kontraindisert under svangerskap. Risiko for blant annet nyreskade hos fosteret (renal dysplasi), vekstrestriksjon og fosterdød, spesielt ved eksponering i 2. eller 3. trimester, er dokumentert. Nye data tyder også på at bruk i første trimester kan øke risikoen for misdannelser (1). RELIS har dessverre fått bivirkningsmeldinger med fatale utfall for fosteret der mor har brukt en AT-II antagonist under store deler av svangerskapet, to av disse tilfellene er publisert (7,8). I det ene tilfellet ble kvinnen innlagt i uke 33 med sannsynlig oligohydramnion

Alternativer under svangerskap

- Ved hypertensjon:
 - Metyldopa el. betablokker tryggest
- Ved Migrene:
 - Ikke-medikamentell behandling
 - Anfallsbehandling: paracetamol, sumatriptan
 - Profylakse: betablokker, amitriptylin

Antall som bruker ACE-hemmer/AT-II antagonister

- Kvinner 20-40 år: ca 5000 i 2009
- Øker jevnt
- 7,5 % flere i 2009 enn i 2005

Konklusjon

- ACE-hemmere og angiotensin-II antagonister er absolutt kontraindisert i 2. og 3. trimester, og bør også unngås i 1. trimester.
- Bør om mulig unngås hos unge kvinner.
- Hvis kvinnen må bruke et slikt middel, **MÅ** hun informeres om den fosterskadelige effekten, og instrueres om å avslutte behandlingen med en gang graviditet mistenkes/påvises.