



## Bruk av antibiotika under graviditet

Statens legemiddelverk arbeider for sikker og trygg bruk av legemidler. Antibiotika er blant de mest forskrevne legemidlene. Sommeren 2005 publiserte Legemiddelverket en advarsel om bruk av [Erytromycin i svangerskapet: Mulig risiko for hjertemisdannelser](#). Bakgrunnen var data fra det Svenske fødselsregisteret som viste en mulig sammenheng mellom bruk av erytromycin hos gravide og hjertemisdannelser hos barna ([Källén et al., 2005](#)). Erytromycin har i mange år vært antatt sikkert brukt ved bakterielle infeksjoner hos gravide, men anbefales nå ikke brukt i første trimester.

Legemiddelverket arrangerte derfor et ekspertmøte i april 2007 for anbefalinger om valg av antibiotika ved de mest vanlige bakterielle infeksjonene hos gravide. Denne terapi-anbefalingen er et resultat av felles diskusjon mellom følgende eksperter:

Overlege Jan Erik Berdal, Akershus Universitetssykehus HF, Oslo  
Professor Johan N. Bruun, Ullevål Universitetssykehus, Oslo/Universitetet i Nord-Norge  
Overlege Knut T. Hordnes, Haukeland Universitetssykehus, Bergen  
Overlege E. Arne Høiby, Nasjonalt folkehelseinstitutt, SMBI, Oslo  
Professor Kjetil K. Melby, Ullevål universitetssykehus, Oslo  
Professor em. Tore Midtvedt, Laboratorium för mikrobiell ekologi, Stockholm, Sverige  
Professor Babill Stray-Pedersen, Universitetet i Oslo, Rikshospitalet, Oslo  
Allmennpraktiker Tom Sundar, Skårer legesenter, Lørenskog  
Overlege Bjørg Vigen, St. Olavs Hospital, Trondheim

### Innholdsfortegnelse:

Bruk av antibiotika under graviditet .....	1
Bakgrunn.....	2
Farmakokinetikk – spesielle forhold under graviditet.....	3
Prøvetaking/dyrkning/resistensbestemmelse.....	4
Infeksjonsepidemiologi hos gravide.....	5
Urinveisinfeksjoner.....	5
Akutt cystitt.....	5
Residiverende cystitt.....	5
Asymptomatisk bakteriuri.....	6
Øvre luftveisinfeksjoner.....	6
Tonsillitt.....	6
Bakteriell sinusitt og otitt.....	6
Bakteriell pneumoni ervervet utenfor sykehus (samfunnservervet).....	6
Genitale infeksjoner.....	7
Klamydia .....	7
Bakteriell vaginose .....	7
Gruppe B –streptokokker (GBS).....	7
Syfilis.....	7
Gonoré.....	8
Gastroenteritt.....	8
Borreliose.....	8
Tabell 1 Antibakterielle midler og bruk under graviditet.....	9
Referanser.....	11



## Bakgrunn

Siden 1973 har det svenske fødselsregisteret, i motsetning til de fleste andre lands fødselsregistre, hatt et system for å registrere og innrapportere bruk av legemidler tidlig under graviditet. Data om legemiddelbruk blir systematisk innsamlet prospektivt i forhold til utfallet av graviditeten. [Källén et al](#) (2005) fant at det blant 1844 barn som var født av kvinner som hadde fått erytromycin under første trimester, var høyere forekomst av hjertekarmisdannelser enn hos 9110 barn født av kvinner som hadde fått penicillin V mot stort sett samme type infeksjon. Hos mennesket utvikles hjertet i svangerskapsuke fem til ni. Det er generelt en risiko for at 1 av 100 barn fødes med hjertekarmisdannelser (ukjent etiologi). Dersom mor fikk erytromycin under første trimester, økte risikoen til ca 2 av 100 fødte barn. Årsaken er sannsynligvis at erytromycin, og andre makrolidantibiotika, kan blokkere en spesiell kaliumkanal i hjertet (hERG – human ether a-go-go related gene); og slik gi hjerterytmeforstyrrelser. I første trimester er normal hERG-strøm vesentlig for hjerterytmen til fostre hos tilnærmet alle pattedyr. Dyredata har vist at hemming av ionestrømmen i denne perioden kan resultere i en rekke misdannelser (for referanser, se Källén et al.). Etter hvert utvikles både andre ionekanaler og innervasjonen av hjertet. Selv om man i prinsippet ikke kan utelukke at hERG-blokkering kan gi uheldige effekter på hjertet også i senere stadier av svangerskapet, tyder tilgjengelige data per i dag ikke på dette.

Det foreligger ikke kliniske data med tilsvarende styrke for øvrige makrolidantibiotika som i studien av Källén et al. Alle makrolidantibiotika er imidlertid hERG-blokkere. Det er ingen publiserte studier der alle makrolidantibiotika er sammenlignet i samme testsystem (in vitro) for hERG-blokkerende egenskaper. Klaritromycin fremstår som den mest potente hemmeren. Potensen i blokkeringsevnen kan variere noe, men er stort sett i tilsvarende størrelsesorden for alle makrolidene (Volberg et al, 2002). For bruk av makrolider i første trimester, anbefales derfor tilsvarende grad av forsiktighet som for erytromycin.

**I første trimester, under organogenesen, anbefales det forsiktighet ved bruk av makrolider**

## Legemidler og graviditet

Av etiske årsaker blir ikke gravide kvinner inkludert i kliniske studier ved utprøvinger av nye legemidler. Ved godkjenning av nye legemidler har EU foreslått [standardtekster](#) (se Annex 1 side 20) i preparatomtalens punkt 4.6 Graviditet og amming. Tekstene baseres på dyrestudier, farmakologiske studier og eventuelt tilgjengelige epidemiologiske studier med virkestoffet.

For eldre legemidler er informasjon om sikkerhet ved bruk av legemidler under graviditet vanligvis basert på lang tids klinisk bruk uten rapporter om uønskede hendelser. 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, sykdommen legemidlet er brukt mot skal ikke i seg selv kunne ha forårsaket fosterskaden, og skaden skal være forenlig med den utviklingsmessige perioden i svangerskapet da legemidlet ble inntatt.



Hvor stor populasjon som må undersøkes, avhenger både av hvor vanlig legemidlet blir brukt, legemidlets potens til å skade og bakgrunnsfrekvensen for misdannelsen. For eksempel var talidomid relativt vanlig brukt (ca 2% av alle gravide), det teratogene potensial er høyt (opp til 50% av fostrene som ble utsatt for talidomid, fikk misdannelser) og bakgrunnsprevalensen av de karakteristiske lemmemisdannelsene er lav (ca 0,0024) ([Khoury, 1987](#), Yang, 1997). For et slikt legemiddel er det tilstrekkelig å overvåke 1000 fødsler for å stadfeste et teratogent potensial. Til sammenligning har beregninger vist at for et relativt potent teratogent legemiddel som brukes sjeldent (mindre enn 0,1% av alle gravide), må mer enn 1 million fødsler overvåkes for å identifisere sammenhengen med misdannelser som opptrer med en bakgrunnsprevalens på 0,001. For mange legemidler – inkludert de antibakterielle – er det derfor ikke gjort tilstrekkelig store, systematiske undersøkelser om bruk under graviditet kan påvirke utfallet av graviditeten.

Erytromycin og penicillin er relativt vanlig brukt under graviditet, derfor har studien til Källen et al. tilstrekkelig styrke til å detektere en økning i risiko for misdannelser (henholdsvis 1844 og 9110 barn var inkludert). En studie med 15 kvinner undersøkte utfallet av azitromycin brukt under graviditet ([Sarkar et al, 2006](#)). Forfatterne påpeker at antall kvinner burde vært 800 for å detektere en fordobling av risikoen for vanlig forekommende misdannelser, og flere tusen dersom risiko for sjeldne misdannelser skulle kunne bli avslørt.

Fødselsregisteret i Norge, Medisinsk fødselsregister (MFR), er basert på meldeplikt og har 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 ([Daltveit og Irgens, 2004](#)). I desember 1998 ble meldeskjemaet revidert. Det inkluderer nå bruk av legemidler under svangerskapet, røyking hos mor før og under svangerskapet, mors bruk av multivitaminer og folat før og under svangerskapet, samt mors yrke.

**Ved enhver legemiddelbehandling i svangerskapet bør forventet nytte vurderes nøye mot mulig risiko for fosteret; spesielt i det første trimesteret.**

**Legen bør spørre kvinner i fertil alder om de er gravide eller planlegger å bli gravide.**

## Farmakokinetikk – spesielle forhold under graviditet

Flere fysiologiske forhold endrer seg under graviditet. Redusert gastrointestinal motilitet kan medføre økt opptak av legemidler fra tarmen. Plasma- og ekstracellulærvæskevolumet øker imidlertid sammen med renal utskillelse. Samlet sett fører disse endringene ofte til lavere plasma-konsentrasjoner 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, øke den tiden plasmakonsentrasjonen overstiger den konsentrasjonen (MIC, minimal inhibitory concentration) som er nødvendig for å hemme bakterieveksten. I enkelte tilfeller, som ved alvorlige infeksjoner og infeksjoner med mindre følsomme bakterier, kan det for antibiotika med høy grad av renal utskillelse (f. eks fenoksymetylpenicillin, amoksisillin) også være behov for høyere dose til gravide.

De fleste legemidler når fosterets sirkulasjon helt eller delvis, som regel ved passiv diffusjon (betinging molekylvekt < ca 1000 kDa). Det er den frie fraksjonen av legemidlet som passerer



placenta, ikke den som er proteinbundet. Hos gravide reduseres plasmaalbumin-konsentrasjonen på grunn av volumøkningen. Hos fosteret derimot, øker blodkonsentrasjonen av albumin og surt alfa-1 glykoprotein under svangerskapet; og derfor også bindingskapasiteten for legemidler. Dette bidrar til økt diffusjon over placenta, men det oppnås etter hvert en likevekt hvor fri konsentrasjon av legemiddel er den samme i mor og foster. Placenta har en viss metabolsk kapasitet, men for de fleste legemidler bidrar denne lite sammenlignet med den totale metabolismen hos den gravide (Syme et al, 2004).

Fosteret har liten evne til nedbrytning og utskillelse av legemidler. Enzymsystemene i den føtale lever er umodne og nyrefunksjonen er lav. Det fosteret faktisk skiller ut gjennom nyrene, kommer ut i fostervannet som fosteret svelger. Vannløslige stoffer kan slik sirkulere mellom foster og fostervann inntil de transporteres tilbake over placenta og metaboliseres og skilles ut via mor.

Med tanke på bruk av legemidler hos gravide bør man generelt sett være oppmerksom på legemidler med lang halveringstid. Azitromycin har for eksempel en plasmahalveringstid på 2-4 dager, og konsentrasjonene av azitromycin i vev (intracellulært) er opptil 50 ganger den i plasma. Dette innebærer at bruk av én enkelt dose azitromycin tatt i første svangerskapsmåned kan medføre føtal eksponering under organogenesisen.

- Økt væskevolum og økt renal utskillelse hos gravide kan gi lavere plasmakonsentrasjoner av legemidler:
  - for antibiotika kan det være nødvendig å fordele døgndosen på flere doseringer
  - ved alvorlige infeksjoner og infeksjoner med mindre følsomme bakterier kan det også være behov for høyere dose
- De fleste legemidler passerer placenta
- Fosteret har liten evne til selv å metabolisere og skille ut legemidler og er avhengig av at legemiddelet transporteres over placenta tilbake til moren

## Prøvetaking/dyrkning/resistensbestemmelse

Enhver infeksjon hos gravide bør om mulig laboratoriemessig verifiseres. Dyrkningsprøver bør tas før behandlingen starter. Det henvises også til Folkehelseinstituttets anbefalinger om [Prøvetaking og forsendelse](#), [Smittevernhandbok for kommunehelsetjeneste](#), [Nedre luftveisinfeksjoner – spesielle kliniske og diagnostiske problemer](#), samt [Seksuelt overførbare infeksjoner - SOI](#)

### På rekvisisjonen oppfordres det til å angi:

- at pasienten er gravid og i hvilken svangerskaps uke
- tentativ diagnose eller kliniske symptom
- eventuell antibiotikaallergi
- hvor prøven er tatt fra
- hvilket antibiotikum pasienten eventuelt allerede er forsøkt behandlet med



## Infeksjonsepidemiologi hos gravide

Urinveisinfeksjoner og øvre luftveisinfeksjoner er vanlige hos gravide. Hormonelt induerte forandringer i slimhinner og i urinveiene gir blant annet økt disposisjon for infeksjoner. Økt livmorstørrelse medfører trykk på urinledere, mangelfull blæretømming og resturin som disponerer for bakterievekst. Det er derfor som regel behov for lengre behandlingstid ved urinveisinfeksjoner hos gravide enn hos ikke-gravide. Ubehandlet urinveisinfeksjon kan føre til for tidlig fødsel, samt nedsatt fostervekst.

## Urinveisinfeksjoner

**Etiologi:** Gram-negative, intestinale stavbakterier (særlig E. Coli) dominerer, enterokokker og Staphylococcus saprophyticus (yngre kvinner).

### Akutt cystitt

Nitrofurantoin og pivmecillinam er aktuelle alternativer (se også tabell).

Trimetoprim anses å være trygt å bruke i 2. og 3. trimester (resistens mot E. coli ca 20% <sup>1</sup>).

Både pivampicillin og pivmecillinam kan medføre redusert karnitinnivå hos mor og foster. Pivampicillin bør ikke brukes fordi det da kan skape problem med hensyn til nødvendig bruk av pivmecillinam senere. På grunn av risiko for fall i karnitinnivået, bør gjentatte behandlingsskurer (7-10 dager) helst unngås eller gis med mer enn 6 ukers intervall (Dieo QN, Holme et al.).

Amoksisillin bør vanligvis ikke brukes på grunn av resistensproblematikk (se nedenfor).

#### Behandling ved akutt cystitt:

Pivmecillinam: vanlige doser (200 mg x 3) i 5-7 dager.

Nitrofurantoin: 50 mg x 3-4 i 5-7 dager. (Ikke nær termin pga fare for hemolytisk anemi hos nyfødte)

Trimetoprim: 160 mg x 2 i 3-5 dager eller 300 mg x 1 i 3-5 dager. (Ikke i 1. trimester)

Pivmecillinam og nitrofurantoin elimineres forholdsvis raskt med urinen. Trimetoprim har en lengre halveringstid (ca 11 timer) enn både pivmecillinam (ca 70 min) og nitrofurantoin (ca 60 min) og sannsynligvis derfor lengre terapeutisk virketid i blæren etter siste dose.

### Residiverende cystitt

Det skal tas dyrkningsprøve for resistensbestemmelse. Ved behov for behandling før prøvesvar foreligger, bør det velges et antibiotikum fra en annen gruppe enn den brukt ved siste infeksjon. Nitrofurantoin og pivmecillinam anses som likeverdige førstevalgspreparater. Behandlingsvarighet 7 dager. For dosering, se Akutt cystitt.

#### Avhengig av dyrkningssvar kan alternative preparater brukes:

- Trimetoprim kan brukes i 2. og 3. trimester: 160 mg x 2 eller 300 mg x 1; i 7 dager.
- Kinoloner kan brukes når resistensforholdene krever det (se tabell) – kontakt da infeksjonsmedisiner.
- Amoksisillin kan brukes i hele svangerskapet og virker mot gruppe B-streptokokker (GBS), men i Norge er det resistens mot E. coli (ca 30% <sup>1</sup>) og Klebsiella spp. (>90% <sup>1</sup>). Anbefalt dosering: 500 mg x 3 i 7-10 dager.

<sup>1</sup>Data fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) 2006



**Asymptomatisk bakteriuri** (>100 000 bakterier per ml) må verifiseres ved oppvekst av samme mikrobe i to dyrkningsprøver ([Faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen, kortversjon](#) 2006). Behandles som akutt cystitt. Dersom agens er gruppe B-streptokokker (GBS), skal funnet påføres Helsekort for gravide med tanke på behandling under fødsel dersom risikofaktorer er til stede. Dette gjelder både for bakteriuri og cystitt forårsaket av GBS.

### **Øvre urinveisinfeksjoner**

Øvre urinveisinfeksjoner hos gravide er alvorlige infeksjoner som ofte krever parenteral behandling. Sykdomsbildet er ofte voldsomt og kan bl. a. mistolkes som for tidlig fødsel. Pasienten skal henvises til sykehus eller behandling skje i samråd med sykehus. Hvis behandling må startes før innleggelse, skal det tas prøve til bakteriologisk diagnostikk.

### **Øvre luftveisinfeksjoner**

#### **Tonsillitt**

Streptokokktonsillitt behandles med penicillin. Ved penicillinallergi anbefales klindamycin i 1. trimester og erytromycin i 2. og 3. trimester.

Dosering penicillin: standard som for ikke-gravide i 10 dager.

Klindamycin: standard dosering (150 mg x 4) i 10 dager

Erytromycin: standard dosering i 10 dager: 500 mg x 4 for erytromycinetylsuksinat (Abbotcin tablett/mikstur, Ery-max granulat/mikstur), 250 mg x 4 for erytromycin base (Ery-max kapsler). Erytromycinetylsuksinat har lavere biotilgjengelighet sammenlignet med basen og derfor er høyere dosering nødvendig.

#### **Bakteriell sinusitt og otitt**

Behandling på streng indikasjon. Gravide har svulne slimhinner som kan mistolkes som behandlingstrengende. Diagnosen bør støttes av røntgen bihule og infeksjonsparametere (CRP) og mikrobiell dyrkning.

Behandling: Amoksisillin kan brukes under hele svangerskapet.

### **Bakteriell pneumoni ervervet utenfor sykehus (samfunnservet)**

Pneumoni (viral eller bakteriell) kan være alvorlig for den gravide, og i samråd med sykehus bør henvisning foretas. Krav til god diagnostikk (dyrkning, direkte påvisning ved PCR, blodkultur, røntgen thorax, serologi).

Empirisk behandling i primærhelsetjenesten er penicillin.

Ved kliniske eller epidemiologiske holdepunkter for mykoplasma eller klamydiainfeksjon ("atypiske" pneumonier), er alternative midler doksyklin i 1. trimester og erytromycin i 2. og 3. trimester. Konsekvensen for fosteret av ubehandlet infeksjon hos mor vurderes som større enn teratogen risiko av doksyklin ved nødvendig bruk.



## Genitale infeksjoner

### Klamydia

Chlamydia trachomatis er en intracellulær bakterie som overføres ved seksuell kontakt. Kvinnen er som oftest symptomfri, men cervicitt eller uretritt kan forekomme. Ubehandlet infeksjon i svangerskapet kan føre til at barnet smittes under fødselen og fødes med konjunktivitt og/eller pneumoni. Mor kan få postpartum endometritt/såpingitt. ([Stray-Pedersen, B](#))

#### Behandling:

Azitromycin (1 g, engangsdose) førstevalg til gravide i 2. og 3. trimester og til partner. Gravide i 1. trimester: amoksisillin (500 mg x 3 i 7 dager) eller doksycyklin (100 mg x 1 i 7 dager). Konsekvensen for fosteret av ubehandlet infeksjon hos mor vurderes som større enn teratogen risiko av doksycyklin når bruk anses nødvendig.

### Bakteriell vaginose

Bakteriell vaginose (BV) skyldes økologisk ubalanse i skjedens bakterieflora hvor den aerobe floraen erstattes med en mengde anaerobe bakterier; inkludert Gardnerella vaginalis, mykoplasma og s-formede bakterier. Omtrent 10-20 % av kvinner i fertil alder har bakteriell vaginose. Halvparten av disse igjen er symptomfrie, mens de øvrige har illeluktende utflod. Gravide med BV har dobbelt risiko for å senabortere eller å føde pretermt. ([Stray-Pedersen, B](#)) Kvinner som tidligere har født for tidlig, bør undersøkes og eventuelt behandles for bakteriell vaginose før de blir gravide på nytt. Det er dokumentert at behandling av BV-positive kvinner tidlig i 2 trimester har ført til redusert forekomst av preterm fødsel, mens effekten av behandling etter 20 uke er omdiskutert.

Symptomatisk bakteriell vaginose bør behandles.

Behandling: Klindamycin eller metronidazol (se tabell)

Lokal behandling i 4-7 dager (vagitorier 3 dager) anbefales i 1. trimester.

Behandlingseffekten er på ca 70 % uavhengig av administrasjonsvei.

### Gruppe B –streptokokker (GBS)

Urinveisinfeksjoner (UVI) med GBS skal behandles og funn av agens påføres Helsekort for gravide med tanke på behandling under fødsel dersom risikofaktorer er til stede (se også Asymptomatisk bakteriuri).

GBS-bærertilstand skal påføres helsekort for gravide, menskal generelt **ikke** behandles i svangerskapet. I bestemte risikotilfeller skal den GBS-positive gravide behandles med penicillin iv under svangerskapet eller fødselen ([Hordnes K et al. 2007](#), Veileder i fødselshjelp Kap 10 B).

### Syfilis

Bakterien (spiroket) Treponema pallidum smitter ved seksuell kontakt. Ubehandlet syfilis hos den gravide kan overføres til fosteret. Tilstanden må behandles av venerolog/infeksjonsmedisiner. Primær behandling er benzatinpenicillin.



## Gonoré

Bakterien *Neisseria gonorrhoeae* overføres ved genital eller oral seksuell kontakt. Det er 200-300 tilfeller med gonoréinfeksjon (GC) årlig i Norge, og kun én av fem er kvinner. Symptomatisk infeksjon opptrer hos kun 20 % (fluor, dysuri). Barn kan smittes fra infisert fødselskanal med utvikling av konjunktivitt første leveuke. Keratitt kan føre til blindhet. ([Stray-Pedersen, B](#)) Selv om gonoré for tiden er sjeldent forekommende i Norge, bør man være oppmerksom på muligheten for denne infeksjonen.

Behandling ved gonoré: Ceftriakson (1g im eller iv som enkeltdose) er foretrukket (tredjegerasjons cefalosporin).

## Gastroenteritt

Man bør være meget tilbakeholden med behandling, og kun behandle etter bakteriologisk diagnostikk.

## Borreliose

Borrelia er en fellesbetegnelse på en rekke forskjellige bakterier (spiroketer) hvorav noen (*Borrelia afzelii*, *B. garinii* og *B. burgdorferi* ss) kan forårsake sykdommen borreliose eller Lyme sykdom. Bakterien overføres til mennesket med flåttbitt, og flåttens bitt bør fjernes innen 24 timer. Sjansen for overføring av spiroketen øker betraktelig hvis flåttens bitt blir siddende mer enn 48 timer. Det vanligste symptomet er rødt utslett, ofte som en rund ring med lysere midtparti rundt flåttens bittsted. Utslettet kommer noen dager, av og til uker, etter flåttbittet. Utslettet brer seg deretter utover (erythema migrans) og kan ligne litt på «ringorm» - dvs. et sopputslett. Utslettet forsvinner etter noen uker og klør vanligvis ikke. ([Lyme borreliose](#) Nasjonalt folkehelseinstitutt 2007, [Behandling og profylakse av flåttbårne sykdommer](#) Statens legemiddelverk 1999, [Borreliose](#) [Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007](#)).

Behandling er indisert ved erythema migrans, vanligvis med tydelig ringform og sentral avbleking. Merk at på bena fremkommer slikt utslett av og til kun etter elevasjon, eller ikke i det hele tatt.

Ved tidlig lokal sykdom er beta-laktamantibakterielle midler (penicillin) førstevalg:

Alternativer i 1. trimester:

- Fenoksymetylpenicillin (1mill i x 4) i 14 dager
- Amoksisillin 0,5 g x 3 i 14 dager

2. og 3. trimester:

For begge alternativene gjelder dobbel dose i 2. og 3. trimester på grunn av generelt endret kinetikk hos gravide.

Ved penicillinallergi foreslås ceftriakson (2 g x 1) i 10 dager.

Ved anafylaktisk penicillinallergi (type 1-reaksjon) og ved kompliserende sykdomsforløp henvises til spesialist.



**Tabell 1 Antibakterielle midler og bruk under graviditet**

Antibakterielt middel	ATC gruppe	Administrasjonsform	1. trimester	2. trimester	3. trimester	Problem	Kommentarer																																																
<b>Aminoglykosider</b> <b>Beta-laktamer</b> (Penicilliner og cefalosporiner) Inkludere alle beta-laktamer (også de brukt i sykehus)	<b>J01G</b> <b>J01C</b>	Par	-	-	-	Mulig ototoksisitet Pivmecillinam/ pivampicillin: Langvarig behandling (mer enn 2 uker) kan medføre redusert karnitinnivå hos mor og foster. Ved behov for gjentatte behandlingskurer (7-10 dager) bør det være mer enn 6 ukers intervall (Dieo QN, Holme et al).	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup> Pga fare for reduksjon av karnitinnivå bør ikke pivampicillin brukes til gravide. Et allerede senket karnitinnivå kan skape problem med hensyn til senere nødvendig bruk av pivmecillinam.																																																
		Po/par	+	+	+			<b>Fluorokinoloner</b>	<b>J01M</b>	Po/par	-	-	-	Bruskskader i ledd under utvikling/vekst	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup>	<b>Fusidinsyre</b>	<b>J01XC</b>	Po/par	+	+	-	Bilirubinfortrengende effekt. Fusidinresistens 2-9 % i Norge (feb 2007).	Rent stafylokokkmiddel. Risiko for kjerneikterus hos spedbarnet ved bruk i 3. trimester.	<b>Glykopeptider</b> Vankomycin <sup>2</sup> Teikoplanin	<b>J01XA</b>	Po <sup>2</sup> /par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Lite data tilgjengelig om teratogent potensial.	Spesialistoppgave <sup>1</sup> Peroral behandling kan gjøres med vankomycin fordi den absorberes dårlig fra normal, intakt magetarm-kanal og i minimal grad går over til foster <sup>2</sup> .	Par	(-)	(-)	(-)	<b>Imidazolderivat</b> Metronidazol <sup>3</sup>	<b>J01XD</b>	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 <sup>3</sup>	Nødvendighet av bruk hos mor må veies mot risikoen for fosterskade; spesielt i første trimester <sup>3</sup> .	<b>Linezolid</b>	<b>J01XX</b>	Po/par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Hos dyr er det sett nedsatt fertilitet etter intrauterin eksponering.	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup>	<b>Linkosamider</b> Klindamycin	<b>J 01FF</b>	Po/par	+
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>J01M</b>	Po/par	-	-	-	Bruskskader i ledd under utvikling/vekst	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup>																																																
<b>Fusidinsyre</b>	<b>J01XC</b>	Po/par	+	+	-	Bilirubinfortrengende effekt. Fusidinresistens 2-9 % i Norge (feb 2007).	Rent stafylokokkmiddel. Risiko for kjerneikterus hos spedbarnet ved bruk i 3. trimester.																																																
<b>Glykopeptider</b> Vankomycin <sup>2</sup> Teikoplanin	<b>J01XA</b>	Po <sup>2</sup> /par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Lite data tilgjengelig om teratogent potensial.	Spesialistoppgave <sup>1</sup> Peroral behandling kan gjøres med vankomycin fordi den absorberes dårlig fra normal, intakt magetarm-kanal og i minimal grad går over til foster <sup>2</sup> .																																																
		Par	(-)	(-)	(-)			<b>Imidazolderivat</b> Metronidazol <sup>3</sup>	<b>J01XD</b>	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 <sup>3</sup>	Nødvendighet av bruk hos mor må veies mot risikoen for fosterskade; spesielt i første trimester <sup>3</sup> .	<b>Linezolid</b>	<b>J01XX</b>	Po/par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Hos dyr er det sett nedsatt fertilitet etter intrauterin eksponering.	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup>	<b>Linkosamider</b> Klindamycin	<b>J 01FF</b>	Po/par	+	+	+																										
<b>Imidazolderivat</b> Metronidazol <sup>3</sup>	<b>J01XD</b>	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 <sup>3</sup>	Nødvendighet av bruk hos mor må veies mot risikoen for fosterskade; spesielt i første trimester <sup>3</sup> .																																																
<b>Linezolid</b>	<b>J01XX</b>	Po/par	(-)	(-)	(-)	Erfaring fra bruk under graviditet er begrenset. Hos dyr er det sett nedsatt fertilitet etter intrauterin eksponering.	Spesialist-/sykehus oppgave <sup>1</sup>																																																
<b>Linkosamider</b> Klindamycin	<b>J 01FF</b>	Po/par	+	+	+																																																		

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



Forts. Tabell 1

Antibakterielt middel	ATC gruppe	Administrasjonsform	1. trimester	2. trimester	3. trimester	Problem	Kommentarer
<b>Makrolider</b> Erytromycin Spiramycin Azitromycin Klaritromycin Telitromycin <sup>2</sup>	<b>J01FA</b>	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 <sup>1</sup>
<b>Nitrofuranderivat</b> Nitrofurantoin	<b>J01XE</b>	Po	+	+	+	Sjeldne tilfeller av hemolytisk anemi hos nyfødte fordi umodent enzymssystem i erytrocytter kan gi glutationmangel.	Bør unngås nær fødsel pga fare for hemolytisk anemi hos nyfødte
<b>Tetracykliner</b>  Tetracyklin <sup>4</sup> Doksycyklin <sup>4</sup>	<b>J01A</b>	Po Po/par	- (+)	- -	- -	Fare for tannskader hos fosteret fra 15. svangerskapsuke. Doksycyklin har ikke vist økning i misdannelser ved bruk i 1. trimester <sup>4</sup>	Gravide er særlig følsomme for tetracyklinindusert leverskade ved høye doser. Bruk av doksycyklin i 1. trimester kun om det anses <u>helt</u> nødvendig
<b>Trimetoprim</b>	<b>J01E A01</b>	Po	-	+	+	Rapporter om misdannelser ved bruk i første trimester (ganeleppespalte, spinale, urinveis og kardiovaskulære misdannelser)	Bruk i 1. trimester: spesialist-/sykehusoppgave <sup>1</sup>
<b>Sulfametoksazol og trimetoprim</b>	<b>J01E E01</b>	Po	-	+	(+)	Sulfonamider konkurrerer med bilirubin om binding til albumin.	Sulfa gitt nær fødsel kan medføre fare for kjerneikterus og hemolytisk anemi hos det for tidlig fødte spedbarnet. - Bruk i 1. trimester: spesialist-/sykehus-oppgave <sup>1</sup>

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

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

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

<sup>3</sup> Det transplacentalt karsinogene potensialet til metronidazol blir kanskje aldri helt klarlagt: Kreft hos bam 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).

<sup>4</sup> 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 (inguinalbrokk og hypospadi). Andre studier med doksycyklin har ikke vist tilsvarende økning av misdannelser (Briggs GG, Freeman RK, and Yaffe SJ, 2005). - Denne ekspert anbefalingen bygger på nytterisikoavveining basert på tilgjengelig kunnskap. Doksycyklin er foreslått brukt med forsiktighet i spesielle tilfeller.



## Referanser:

Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElvoy G, Veille JC, Erment JM. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. [Obstet Gynecol 1998; 91: 165-8](#)

[Behandling og profylakse av flåttbårne sykdommer](#). Nytt om legemidler 1999; 22 (suppl 1): 1-49

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, red. Drugs in pregnancy and lactation ed.7. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. ISBN -7817-5651-0

Daltveit AK, Irgens LM. Epidemiologisk forskning med utgangspunkt i Medisinsk fødselsregister. [Norsk Epidemiologi 2004; 14 \(1\): 47-52](#)

Dioo Quay N. Pivalic acid containing antibiotics induced carnitine deficiency. [University of Oslo: Oslo; 1996, Thesis.](#)

Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs. Ed 5. Midtvedt T.: Beta-lactam antibiotics. Tetracyclines.

[Faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen, kortversjon, 2006](#) Sosial- og helsedirektoratet. (12.10.2007) **NB: Nye retningslinjer er under bearbeiding i 2007.**

Holmes LB: Need for inclusion and exclusion criteria for the structural abnormalities recorded in children born from exposed pregnancies. [Teratology 1999, 59:1-2](#)

Holme E, Greter J, Jacobson CE, et al. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. [Lancet 1989; 2: 469-472](#)

Hordnes K, Stray-Pedersen B, Øian P, Kirschner R. **Kap. 10 B: Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende kvinner**. Veileder i fødselshjelp, 2006. (12.10.2007) Se også Norsk gynekologisk forenings nettside: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=40692&subid=0>

Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 1;123\(2\):174-8](#)

Khoury MJ, Holtzman NA. On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. [Am J Epidemiol 1987; 126\(1\):136-43.](#)

Källén BA, Otterblad-Olausson P, Danielsson B. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? [Reprod Toxicol 2005; 20: 209-14](#)

[Lyme borreliose](#). Nasjonalt folkehelseinstitutt 05.02.2007. (12.10.2007)

Preparatomtaler (SPC) – søk i [database](#) på virkestoff eller preparat (www.legemiddelverket.no).

Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson ARN. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. [BMC Pregnancy and Childbirth 2006, 6:18.](#)

Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. [Clin Pharmacokinet 2004; 43\(8\): 487-514](#)



Stray-Pedersen B, Sørby I, Sviggum O, Jenum PA. [Kap 10: Bakterielle infeksjoner hos gravide](#). Veileder i fødselshjelp, 2006. (12.10.2007) Se også Norsk gynekologisk forenings nettside: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=40692&subid=0>

SPC (preparatomtaler) – søk i [database](#) på virkestoff eller preparat ([www. legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

Volberg WA, Koci BJ, Su W, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. [J Pharmacol Exp Ther 2002; 302\(1\): 320-7](#).

Yang Q, Khoury MJ, James LM, Olney RS, Paulozzi LJ, Erickson JD. The return of thalidomide: are birth defects surveillance systems ready? [Am J Med Genet 1997; 19; 73\(3\):251-8](#)

Opplysninger om mulige interessekonflikter	
Berdal, Jan Erik	Ingen
Bruun, Johan N.	Ingen
Hordnes, Knut T.	Ingen
Høyby, E. Arne	Ingen
Melby, Kjetil K.	Ingen
Midtvedt, Tore	Ingen
Stray-Pedersen, Babill	Ingen
Sundar, Tom	Ingen
Viggen, Bjørg	Ingen

Faglig redaktør:

Edel Holene, dr. scient, Seniorrådgiver

[edel.holene@legemiddelverket.no](mailto:edel.holene@legemiddelverket.no)

Avdeling for legemiddelbruk