



# Skal gravide ha lavere eller høyere legemiddeldoser?

---

## KLINISK OVERSIKT

### ANDREAS AUSTGULEN WESTIN

E-post: andreas.westin@stolav.no

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs hospital

Han har bidratt med idé, litteratursøk, utforming av utkast og godkjenning av innsendte manusversjon.

Andreas Austgulen Westin er spesialist i klinisk farmakologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ARNE REIMERS

Avdelning för klinisk kemi och farmakologi

Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige

og

Avdelning för klinisk kemi och farmakologi

Lunds universitet, Lund, Sverige

Han har bidratt med idé, revisjon av manus og godkjenning av innsendte manusversjon.

Arne Reimers er dr.philos., spesialist i klinisk farmakologi, overlege og førsteamanuensis.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### OLAV SPIGSET

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs hospital

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med idé, revisjon av manus og godkjenning av innsendte manusversjon.

Olav Spigset er dr.med., spesialist i klinisk farmakologi, overlege og professor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Legemiddeldosering til gravide er en vanskelig balansekunst, der mors behov for behandling må veies opp mot risikoen for fosterskadelige effekter. Ofte vektlegges sistnevnte mest, med det resultat at legemidlet seponeres eller dosen reduseres. Det som kanskje er mindre kjent er at gravide ofte trenger høyere legemiddeldoser enn ikke-gravide.

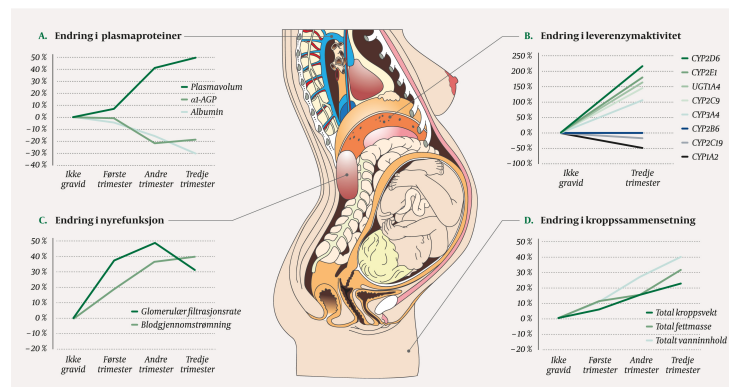
Mange kvinner inntar legemidler når de er gravide, enten på grunn av tilstander relatert til graviditeten selv, eller på grunn av annen sykdom (1, 2). I Norge rapporterer nesten 80 % av gravide å ha brukt ett eller flere legemidler under graviditeten (3). Oppslagsverk som Norsk legemiddelhandbok og RELIS-databasen (4) kan gi informasjon om sikkerhet ved legemiddelbruk under graviditet og amming. Slike anbefalinger er imidlertid ofte beheftet med usikkerhet på grunn av manglende data (5).

Noe av det vi vet svært lite om, er hvordan det enkelte legemidlet håndteres av den gravide kvinnens kropp. Både opptak, fordeling, nedbrytning og utskilling av legemidler kan påvirkes av de fysiologiske endringene som inntreffer under graviditeten. Dette kan igjen påvirke hvilken dose den gravide trenger (2). Uten å ta høyde for disse endringene vil ekstrapolering av doseanbefalinger fra ikke-gravide til gravide kvinner medføre risiko for underdosering, eller eventuelt overdosering. Vårt inntrykk er at denne problemstillingen er lite kjent blant klinikere og ofte havner i skyggen av diskusjonen rundt legemidlenes teratogenisitet.

I denne artikkelen gir vi en oversikt over hva de fysiologiske endringene under graviditet betyr for kroppens håndtering av legemidler og presenterer noen eksempler på legemidler der graviditetstilpasset dosering kan være nødvendig. Vi gir også noen generelle råd om hvordan man bør planlegge og følge opp legemiddeldosering hos gravide. Artikkelen bygger på litteratursøk i PubMed samt forfatterens egen erfaring og forskning på dette feltet.

## Farmakokinetikk hos gravide

De fleste organsystemer er utsatt for fysiologiske endringer under graviditet, og mange av disse kan ha betydning for legemidlers farmakokinetikk. Nedsatt gastrointestinal motilitet og økt pH i magesekken kan påvirke absorpsjonen av legemidler. Økt totalt vanninnhold og plasmavolum kan, sammen med fallende konsentrasjoner av legemiddelbindende proteiner, medføre økt distribusjonsvolum og redusert serumkonsentrasjon av noen legemidler. Konsentrasjonen både av albumin, som binder legemidler som er svake syrer, og  $\alpha_1$ -surt glykoprotein, som binder legemidler som er svake baser, synker. Endret aktivitet i ulike levermetaboliserende enzymer kan gi reduserte, uendrede eller økte konsentrasjoner av legemidler. Både aktiviteten til cytokrom P-450 (CYP)-enzymene og til glukuroniderende enzymer vil påvirkes. Økt blodgjennomstrømning i nyrene og økt glomerulær filtrasjonsrate øker utskillingen av legemidler som har dette som primær eliminasjonsvei. En oversikt over de viktigste farmakokinetiske endringene under graviditet er vist i figur 1 (2, 6, 7, 8). Endringene vil vanligvis tilta gradvis i løpet av graviditeten, nå sitt maksimale nivå i andre eller tredje trimester og normaliseres i løpet av 1–2 uker etter fødselen (2, 9).



**Figur 1** Noen sentrale fysiologiske endringer hos gravide, med betydning for hvordan legemidler tas opp, fordeles, brytes ned og skilles ut. Panel A viser hvordan graviditeten medfører økt plasmavolum, med tilsvarende fall i konsentrasjonen av legemiddelbærende plasmaproteiner. Panel B viser endret aktivitet for viktige legemiddelmetaboliserende enzymer. Hjertets frekvens og slagvolum øker under graviditeten, hvilket igjen medfører økt blodgjennomstrømning i blant annet nyrer (panel C), lever og lunger. Panel C viser også endringene i glomerulær filtrasjonsrate. Panel D viser graviditetsavhengige endringer i kroppssammensetning som kan påvirke distribusjonsvolumet for legemidler. Data tilpasset fra referansene (2, 6, 7, 8).  $\alpha_1$ -AGP =  $\alpha_1$ -surt glykoprotein (orosomukoid), CYP = cytokrom P-450, UGT = uridindifosfat-glukuronosyltransferase. Illustrasjonsbilde: p6 m5/stock.adobe.com.

Ut fra kjennskap til det enkelte legemidlets farmakologiske egenskaper og de fysiologiske endringene presentert i figur 1, kan man forsøke å anslå hvordan graviditet vil påvirke legemiddelkonsentrasjonen hos mor. Som tommelfingerregel vil legemidlets

*eliminasjonsvei* være det viktigste å ta hensyn til. Dersom legemidlet hovedsakelig skilles ut uforandret gjennom nyrene, vil serumkonsentrasjonen ofte falle ned mot halvparten under graviditeten (fig 1, panel C) (6). Dersom legemidlet hovedsakelig elimineres via lever, kan konsentrasjonsfall i samme størrelsesorden (eller større) inntreffe, men konsentrasjonen kan også forbli uendret, eller i noen tilfeller øke (6). Dette avhenger av hvilket enzym eller hvilke enzymer som er viktigst for metabolismen av det aktuelle legemidlet, fordi enzymaktiviteten endres i ulik grad og retning under graviditeten (fig 1, panel B) (6). Økt blodgjennomstrømning i leveren vil også spille en rolle for nedbrytningshastigheten av en del legemidler.

Ofte kan flere fysiologiske endringer ramme ett og samme legemiddel under graviditeten, for eksempel ved at ett legemiddelomsettende enzym hemmes mens et annet induseres (dette gjelder for eksempel det antipsykotiske midlet olanzapin (10)), eller ved at både hepatisk og renal eliminering øker (dette gjelder for eksempel det antiepileptiske midlet lamotrigin (11)). Nettoeffekten av disse endringene kan være vanskelig å forutsi, og den individuelle variasjonen kan være stor. For å kunne gi best mulig doseanbefaling til en gravid kvinne er det derfor ikke tilstrekkelig med teoretiske betraktninger rundt legemidlets farmakokinetikk. Vi trenger egne farmakokinetiske studier hos gravide, og kanskje aller helst serumkonsentrasjonsmålinger fra den aktuelle pasienten. Klinisk effekt må også følges nøye.

## Hva betyr disse endringene for den gravide?

Som det fremgår av eksemplene i figur 1 og tabell 1 (2, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) fører endringene i legemiddelkonsentrasjonen hos gravide som regel til at konsentrasjonene faller, vanligvis på grunn av økt levermetabolisme eller økt renal utskilling. Disse endringene kan medføre at dosen som en kvinne «alltid» har brukt før hun ble gravid, blir for lav under svangerskapet. For noen legemidler, som lamotrigin (11), er det tydelig vist at fallet i konsentrasjon under graviditeten kan lede til terapivikt. Denne sammenhengen er imidlertid mindre studert for de fleste andre legemidler (2).

### Tabell 1

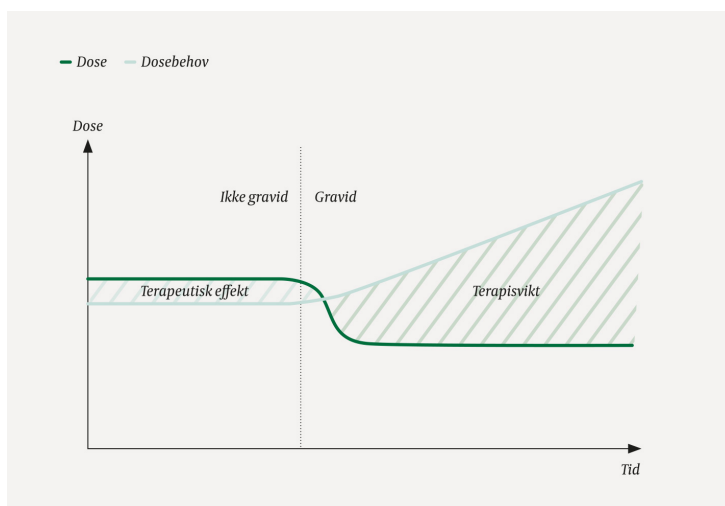
Eksempler på farmakokinetiske endringer under graviditet og deres praktiske konsekvenser. Legemidlene i tabellen er kun ment som eksempler og er ikke nødvendigvis foretrukne behandlingsvalg. De praktiske rådene tar utgangspunkt i at en individuell risiko-nytte-vurdering tilsier at den gravide skal bruke legemidlet og opprettholde stabil serumkonsentrasjon. CYP = cytokrom P-450, UGT = uridindifosfat-glukuronosyltransferase.

Legemiddel (referanse)	Indikasjon	Farmakokinetisk endring under graviditeten	Praktisk konsekvens
Metoprolol (2, 9)	Hypertensjon, migrene m.m.	Levermetabolisme via CYP2D6 øker opptil 4 ganger eller mer og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Ved hypertensjonsbehandling bør blodtrykk følges, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet også måles
Metadon (9, 12)	Opioid-avhengighet	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet måles

Legemiddel (referanse)	Indikasjon	Farmakokinetisk endring under graviditeten	Praktisk konsekvens
Cefazolin (2, 6)	Infeksjoner	Økt distribusjonsvolum og økt renal utskillelse gir lavere serumkonsentrasjon	Dosen bør økes for å sikre adekvat konsentrasjon på infeksjonsstedet
Indinavir (2, 13)	Hiv/aids	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Virusnivå bør kvantiteres, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet måles
Lamotrigin (2, 11)	Epilepsi og bipolar lidelse	Økt glukuronidering via UGT1A4 og økt renal utskilling gir lavere serumkonsentrasjon	Serumkonsentrasjon bør måles, helst månedlig, og dosen ev. økes
Litium (14)	Bipolar lidelse	Økt renal utskilling gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres og serumkonsentrasjon måles, for eksempel månedlig
Escitalopram (15)	Depresjon m.m.	Liten eller ingen endring levermetabolisme	Dosejustering som regel ikke nødvendig
Kvetiapin (10)	Schizofreni og bipolar lidelse	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres og serumkonsentrasjon måles, for eksempel månedlig
Koffein (16) <sup>1</sup>	-	Redusert levermetabolisme via CYP1A2 gir høyere serumkonsentrasjon	Kaffedriking kan gi ubehag fordi den gravide oppnår høyere koffeinkonsentrasjoner enn ellers. Kaffe konsum bør begrenses under graviditeten

<sup>1</sup>Koffein brukes i liten grad som legemiddel, men finnes kombinert med paracetamol, acetylsalisylsyre eller fenazon i noen typer analgetika

Det anbefales ofte at gravide skal bruke «laveste effektive dose» av legemidler. Problemet med denne anbefalingen er at man risikerer å gjøre det omvendte av det man burde: Man reduserer dosen på samme tidspunkt som dosebehovet faktisk øker (fig 2). Hvis det først er tatt en beslutning om at en gravid kvinne skal bruke et legemiddel, er det viktig å vektlegge at dosen skal være *effektiv*, og ikke bare lav. Hvis ikke risikerer man at barnet blir dobbelt eksponert, både for legemidlet og for uheldige effekter av mors sykdom (for eksempel både for et antiepileptikum og for epileptiske anfall hos mor).



**Figur 2** Fare for terapivikt hos gravide. Figuren viser hvorfor gravide er i faresonen for suboptimal dosering og terapivikt. I dette tenkte tilfellet bruker pasienten et legemiddel X i en dose som vist av den grønne linjen. Når pasienten finner ut at hun er gravid, blir hun og behandlende lege enige om å redusere dosen av X av hensyn til fosteret. Samtidig øker kvinnens dosebehov på grunn av økt eliminering av X. Begge hendelser (redusert dose og økt dosebehov) bidrar til å øke forskjellen mellom den dosen hun trenger og den dosen hun får, og setter henne i fare for terapivikt.

## Praktiske råd

Til tross for generelt lite kunnskap om farmakokinetiske endringer og dosebehov under graviditeten, finnes det noen gode oversiktsartikler om temaet (2, 6, 9). For en travel kliniker vil likevel det enkleste og tryggeste være å rådføre seg med de regionale legemiddelinformasjonssettene (4) eller en klinisk farmakologisk avdeling for å få oppdatert informasjon om både sikkerhet for barnet og sannsynlig dosebehov for mor. Som forklart tidligere kan man ut fra kjennskap til hvordan legemidlene elimineres (og eventuelle graviditetsstudier, dersom de finnes) anslå hva som trolig vil skje med mors serumkonsentrasjoner under svangerskapet, og planlegge tilpasning av dosen underveis. I tillegg til den fortløpende kliniske vurderingen under svangerskapet og måling av eventuelle effektmarkører der de finnes (som blodtrykk, INR etc.) kan serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler være et nyttig verktøy underveis. For legemidler som kan måles (se Farmakologiportalen (17) for en nasjonal oversikt) anbefaler vi at det gjøres en måling før eller så tidlig som mulig i graviditeten som en referanse for senere sammenligning (såkalt nullprøve). Deretter kan det gjøres nye målinger for eksempel månedlig, annenhver måned eller hvert trimester, avhengig av legemiddel, indikasjon og praktiske hensyn. Hvis dosen må økes, er det viktig med god informasjon til den gravide, fordi det for mange kan synes fornuftsstridig at dosen skal økes og ikke reduseres under graviditeten. Og, dersom dosen økes under graviditeten, må man redusere dosen igjen rett etter fødselen for å unngå overdosering (11). Til slutt er det viktig å huske at uregelmessig inntak, egenrådig dosereduksjon eller fullstendig seponering forekommer hos mange gravide (18). Ved lav serumkonsentrasjon eller usikker effekt bør etterlevelsen undersøkes før dosen økes.

### LITTERATUR:

1. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51.e1 - 8. [PubMed][CrossRef]
2. Pariente G, Leibson T, Carls A et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLoS Med* 2016; 13: e1002160. [PubMed][CrossRef]
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg M] et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365. [PubMed][CrossRef]

4. Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS). Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell. <https://relis.no/> (30.12.2017).
5. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL et al. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 810 - 5. [PubMed][CrossRef]
6. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 53 - 62. [PubMed][CrossRef]
7. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65. [PubMed][CrossRef]
8. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P et al. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 53 - 69. [PubMed][CrossRef]
9. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg* 2016; 122: 786 - 804. [PubMed][CrossRef]
10. Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: Changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 477 - 84. [PubMed][CrossRef]
11. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 707 - 17. [PubMed][CrossRef]
12. Bogen DL, Perel JM, Helsel JC et al. Pharmacologic evidence to support clinical decision making for peripartum methadone treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 441 - 51. [PubMed][CrossRef]
13. Cressey TR, Best BM, Achalapong J et al. Reduced indinavir exposure during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 475 - 83. [PubMed][CrossRef]
14. Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: a retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway. *BMJ Open* 2017; 7: e015738. [PubMed][CrossRef]
15. Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition. *PLoS One* 2017; 12: e0181082. [PubMed][CrossRef]
16. Yu T, Campbell SC, Stockmann C et al. Pregnancy-induced changes in the pharmacokinetics of caffeine and its metabolites. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 590 - 6. [PubMed][CrossRef]
17. Farmakologiportalen. <http://www.farmakologiportalen.no/> (30.12.2017).
18. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 145 - 53. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 30. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0065

Mottatt 15.1.2018, første revisjon innsendt 3.6.2018, godkjent 27.6.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no