

Bruk av flukonazol under graviditet

Sammendrag

Behandling av soppinfeksjoner hos gravide kvinner er en aktuell problemstilling, og spørsmål om sikkerheten ved bruk av flukonazol er blitt reist flere ganger. Det er begrenset erfaring med bruk av flukonazol til gravide, og sikkerheten er ikke endelig klarlagt. Ut fra kasuistikker er det reist mistanke om teratogene effekter ved høye doser. Dyreforsøk har vist økt forekomst av intrauterin død og misdannelser. Det synes ikke å være økt risiko ved bruk av flukonazol i lave doser.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Hanne Stenberg-Nilsen

hanne.stenberg-nilsen@rikshospitalet.no
RELIS Sør
Rikshospitalet
0027 Oslo

I denne artikkelen gjennomgås dokumentasjon og anbefalinger vedrørende bruk av flukonazol til gravide. En grundig vurdering av behandlingsbehov i forhold til risiko for fosteret er nødvendig når man skal forskrive midler mot soppinfeksjoner. Mange av legemidlene som brukes til behandling av systemiske infeksjoner kan krysse placent og gi målbar, ofte terapeutiske konsentrasjoner i navlestrengsblod, fostervev og fostervann. Vurdering av sikkerhetsaspektet før valg av preparat er viktig, men utover det følger behandling av soppinfeksjoner hos gravide kvinner de samme retningslinjene som for ikke-gravide (1, 2).

Vaginale candidainfeksjoner

Vaginal forekomst av candidaarter er vanligere hos gravide enn hos ikke-gravide på grunn av høyt østrogen- og progesteronnivå, men i mange tilfeller er dette en asymptomatisk tilstand som ikke trenger behandling. Prevalensen er høyest i tredje trimester. Det er ingen rapporter om at kolonisering med gjærsopper i seg selv har uheldige effekter på svangerskapet, men vaginal kolonisering ved fødselen er en risikofaktor for tørske hos

det nyfødte barnet (1). Lokalbehandling i skjeden med imidazolvagitorier, som ekonazol, klotrimazol med flere, er generelt førstevalg i Norge ved symptomatisk candidavaginitt. Disse midlene har liten systemisk absorpsjon og regnes som trygge ved overflatiske infeksjoner og candidavaginitt hos gravide kvinner. Peroral behandling med flukonazol kan være aktuelt ved resistens mot annen behandling (3, 4).

Flukonazol

Flukonazol er i tillegg til ved candidavaginitt også indisert ved systemiske soppinfeksjoner. Doseringen avhenger av behandlingsindikasjonen. Ved candidavaginitt benyttes lave doser (opptil 150 mg), mens det ved systemiske soppinfeksjoner er aktuelt med langt høyere doser (400 mg eller mer over tid). Legemidlet kan gis peroralt eller parenteralt. Midlet er et triazolderivat som er beslektet med øvrige imidazolderivater. Det har fungistatisk effekt mot de fleste stammer av *Candida* samt kryptokokker, men resistensutvikling mot enkelte soppstammer er påvist, og flukonazol bør derfor bare brukes på strenge indikasjoner.

Doseavhengig risiko

Risikoen for teratogene effekter av flukonazol avhenger av behandlingsdosen. Lave doser regnes som trygge å bruke, mens høye doser gitt i første trimester kan gi medfødte misdannelser. Mekanismen for flukonazols foster-skadelige effekter er ikke endelig fastlagt. Flukonazol, og andre azoler, hemmer soppens cytokrom P-450-avhengige ergosterolbiosyntese. Dette medfører endringer i soppens membranfluiditet og forstyrrelser i membranassosiert enzymaktivitet, cellevekst og replikasjon. Cytokrom P-450-systemet er også involvert i sterolfysiologi i pattedyrceller, og interferens med dette systemet kan derfor tenkes å påvirke metabolismen av endogene steroider, blant annet ved å hemme østrogen-

Tabell 1 Dosering og behandlingsvarighet i tilfeller med observerte misdannelser

Pasient	Dose (mg daglig)	Behandlingsvarighet under svangerskap
1	400	Første 24 uker (9)
2	800	Hele, unntatt uke 7–9 (7)
3	400	Første 4 måneder (7)
4	400	Første 5 uker (10)
	800	Uke 6–9

Hovedbudskap

- Lokalbehandling i skjeden med imidazolvagitorier er generelt førstevalg i Norge ved symptomatisk candidavaginitt
- Publisert erfaring med flukonazol i lave doser til gravide, for eksempel de doser som benyttes ved vaginale soppinfeksjoner, tilsier at slik behandling må ansees som sikker og effektiv
- Eksisterende data er begrenset, men lengre tids bruk av flukonazol i første trimester synes å være teratogent i doser på 400 mg per dag eller mer
- I de tilfeller der høydosebehandling med flukonazol er eneste terapeutiske alternativ til kvinner som er gravide i første trimester, bør pasienten informeres om mulig risiko for fosteret

syntesen. Det er foreslått at fosterskader kan være forårsaket av denne formen for interaksjoner, men andre mulige mekanismer har også vært diskutert (5, 6). Man antar at beslektede azoler som itrakonazol sannsynligvis også er teratogene hos mennesker, da det er sett embryotoksisitet og teratogenisitet i dyrestudier. Det foreligger mindre dokumentasjon vedrørende bruk av disse stoffene til gravide enn for flukonazol (1, 7).

Lave doser

Med lave doser menes opptil 150 mg flukonazol (2). Det er etter hvert omfattende data som tilsier at de flukonazoldoser som anvendes ved candidavaginitt, ikke øker risikoen for misdannelser og kan gis til gravide. Flere studier har vist at doser opptil 150 mg om dagen, gitt som engangsdose eller flere ganger i løpet av svangerskapet, ikke medfører økt risiko for spontanabort, medfødte misdannelser eller lav fødselsvekt (5, 6, 8). I studiene som det refereres til, inngikk omtrent 470 gravide kvinner. I to av studiene (5, 6) ble kvinnene kontaktet etter fødselen og spurt om svangerskapsutfallet. I den tredje studien (8) ble utfallet hos de kvinnene som hadde tatt flukonazol i løpet av svangerskapet, sammenliknet med en kontrollgruppe som ikke hadde brukt reseptpliktige legemidler under graviditeten.

Dokumentasjonen er mest omfattende for engangsdosering med 150 mg flukonazol

peroralt, og dette ansees nå som en sikker og effektiv behandling av candidavaginitt hos gravide kvinner som ikke responderer på lokalbehandling.

Høye doser

Som høye doser i denne sammenhengen regnes daglige doser med flukonazol på 400 mg eller mer over tid. Erfaringen med bruk av flukonazol i høye doser under svangerskap er begrenset, og dokumentasjonen er hovedsakelig basert på dyrestudier og kasuistikker. Effekter på humane embryoer og fostre er bare delvis undersøkt. Siden datagrunnlaget er lite, kan risikoen ikke estimeres fordi man ikke vet hvor mange som har vært eksponert totalt. Det er rapportert misdannelser hos barn av mødre som fikk legemidlet i høye doser under svangerskapet. Fire tilfeller er publisert der barn ble født med multiple misdannelser etter at mødrene var blitt behandlet med flukonazol i daglige doser på 400 mg eller mer mot koksidioidomykose og -meningitt i opptil flere måneder av svangerskapet (7, 9, 10). Doser og behandlingsvarighet i disse fire tilfellene varierer (tab 1). Skadene hos barna liknet hverandre, og bestod av kranofasiale misdannelser og skjelett- og hjertemisdannelser tilsvarende det som sees ved Antley-Bixlers syndrom. Blant annet er det observert ganespalte, ribbeinsanomalier, kranie- og ekstremitetsmisdannelser samt pulmonal arteriehypoplasi (11). Liknende funn er gjort i dyrestudier. Bruk av flukonazol i høye doser til gravide kvinner medfører risiko for fosterskade spesielt i første trimester, og bør derfor unngås.

Litteratur

1. Sobel JD. Use of antifungal drugs in pregnancy. A focus on safety. *Drug Saf* 2000; 23: 77–85.
2. King CT, Rogers D, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1151–60.
3. Norsk legemiddelhåndbok. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2001: 400–1.
4. Klinikk for seksuell opplysning. Metodebok. Oslo: Klinikk for seksuell opplysning, 2000: 86.
5. Inman W, Pearce G, Wiltin L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 115–8.
6. Campomori A, Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 118–9.
7. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336–40.
8. Sørensen HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Schönheyder HC et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 234–8.
9. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy ARK. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062–4.
10. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformations syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253–6.
11. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 6. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 553–8.