
Antibiotikabehandling under graviditet

– Behandlingsrekommendation

Bakteriella infektioner och därmed behov av antibiotikabehandling är vanliga hos kvinnor i fertil ålder. Om kvinnan är gravid eftersträvas adekvat behandling av infektionen samtidigt som fostret inte får utsättas för onödiga risker. Många antibiotika har använts i decennier under graviditet, men trots det är kunskapen begränsad om deras eventuella risker för fostret. Omprövning baserad på ny kunskap sker kontinuerligt och kan leda till ändrade rekommendationer. Ett aktuellt exempel är nya data för erytromycin under graviditet, vilka föranlett reviderad produktinformation för detta läkemedel (Läkemedelsverket.se, se länkarna Hälso- & Sjukvård, Artikelsamlingar och Läkemedel vid graviditet). Sedan länge är det känt att vissa typer av antibiotika är förknippade med risk under hela eller delar av graviditeten.

Syftet med detta dokument är att, baserat på dagens kunskap, ge vägledning för läkare som står inför att handlägga en behandlingskrävande infektion hos en gravid kvinna.

Bakgrund

I Sverige finns sedan 1964 ett missbildningsregister, där allvarigare missbildningar upptäckta hos barn t.o.m. sex månaders ålder registreras. Sedan 1973 finns också det Medicinska Födelseregistret (MFR) som samlar in data om den gravida kvinnan, förlossningen och det nyfödda barnet. Uppgifter om läkemedelsanvändning under tidig graviditet inkluderas sedan 1994.

Fram till början av år 2004 finns i MFR uppgifter om drygt 26 000 barn, vars mödrar uppgivit användning av någon antibakteriell terapi i tidig graviditet. Förekomsten av för tidigt födda barn, liksom den peri- och neonatala dödligheten bland barn till dessa mödrar, motsvarar den förväntade i hela populationen.

Av barnen hade 3,7 procent någon missbildningsdiagnos, dvs. ingen generell ökad risk för missbildning ses och inte heller tycks någon speciell missbildning vara överrepresenterad. Däremot har man vid närmare analys funnit att erytromycinexponering gav en ökad förekomst av hjärt-kärlmissbildning, som inte sågs i en jämförelsegrupp, där kvinnor som tagit penicillin V ingick (1). I ett oselekerat material är risken för hjärt-kärlmissbildning ungefär en per 100 födda medan risken om en kvinna har tagit erytromycin beräknas till ungefär två per 100 födda barn. Det är inte troligt att den infektion som ledde till behandling med erytromycin eller med penicillin V skilde sig så avgörande att bakomliggande sjukdom skulle kunnat påverka utfallet (1). En möjlig förklaring till utfallet är att erytromycin kan blockera en specifik kaliumkanal (uttryckt av hERG – human ether a-go-go related gene), som är av stor betydelse för reglering av hjärtats rytm. Djurstudier har visat att läkemedel som blockerar hERG-kanalen ger upphov till hjärt-kärlmissbildningar, sannolikt som en följd av arytmi

hos det omogna embryohjärtat under den period då hjärtkärlutvecklingen pågår. I djurstudier med andra makrolider, som också blockerar hERG, har embryodöd samt missbildningar observerats, men human-data med dessa makrolider saknas.

Principer för antibiotikabehandling under graviditet eller vid planerad graviditet

Allmänt

Under graviditeten eftersträvas adekvat behandling av den gravida kvinnans infektion, samtidigt som fostret inte ska utsättas för onödiga risker. Noggrann diagnostik för att fastställa om symtomen orsakas av en bakteriell infektion och om behov av antibiotikabehandling föreligger är därför särskilt viktigt under graviditet. Man bör vara frikostig med provtagning från misstänkta infektionslokaler innan antibiotikabehandling påbörjas. Om antibiotikaval måste ske innan provsvar kommit bör hänsyn tas till förväntat antibakteriellt spektrum.

Ett observandum är att graviditeten i sig medför slemhinnesvullnad, inte minst inom öron-näsa-hals, vilket kan leda till överdiagnostik av t.ex. sinusit och otit.

Provtagning/odling

På remissen ska alltid anges:

- varifrån provet tagits
- vilket antibiotikum patienten eventuellt redan behandlas med
- misstänkt diagnos eller kliniska symtom.

Om effekten av behandling uteblir vid t.ex. luftvägsinfektioner bör diagnosen omprövas och skärpning av den mikrobiologiska diagnostiken ske.

Resistensbestämning

Uppge på remissen att patienten är gravid. Resistensbestämning för isolerad bakterie kan då utföras mot antibiotika som kan övervägas under graviditet. Uppge också eventuell antibiotikaallergi.

Dosering

Under graviditet ändras farmakokinetiken framför allt för substanser med renal utsöndring så att lägre serumkoncentrationer uppnås. Tiden som den fria koncentrationen (dvs. icke-proteinbunden fraktion) av betalaktamantibiotika överstiger MIC (minimum inhibitory concentration) har betydelse för effekten. Dygnsdosen bör uppdelas på flera dostillfällen. Vid infektioner med mindre känsliga bakterier och vid allvarligare infektioner bör även dosen höjas. För behandling av lindriga infektioner (t.ex. cystiter och tonsilliter) fungerar normaldosering utmärkt.

Antibiotika, som kan bli aktuella under graviditet

Aminoglykosider

För äldre aminoglykosider (streptomycin) har ototoxisk effekt på fostret konstaterats. Nyare aminoglykosider har ingen känd toxisk effekt på fostret. Dessa preparat är aktuella endast vid mycket allvarliga infektioner (svår sepsis, endokardit), som enbart bör handläggas i samråd med infektionsspecialist.

Beta-laktamer

Det finns övertygande kliniska data som talar för att antibiotika tillhörande beta-laktamgruppen (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer) inte medför ökad risk för fosterskada.

Kort kur (5–7 dagar) med pivmecillinam kan ges under hela graviditeten. Med kort behandlingskur torde inte risk finnas för symtomgivande pivalinsyrautlöst karnitinbrist hos det nyfödda barnet när pivmecillinam ges i slutet av graviditeten, vilket tidigare befarats.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner har visat sig kunna orsaka degeneration av ledbrosk hos växande djur. Ledskador hos barn, som behandlats med kinoloner har beskrivits men hitintills har ingen ledsjukdom sekundärt till en exponering i livmodern rapporterats. Återhållsamhet rekommenderas dock pga. bristande erfarenhet från människa. Om alternativ saknas bör kinoloner kunna användas, dock endast efter samråd med infektionsspecialist.

Fusidinsyra

Ska ej användas under sista trimestern. Risk finns för kärnicterus hos det nyfödda barnet pga. bortträngning av bilirubin från plasmaproteiner, vilket kan leda till en ökning av fritt bilirubin.

Imidazolderivat

Metronidazol: Teratogena effekter är ej påvisade men klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad och djurexperimentella data är ofullständiga. Använd-

ning under graviditet bör därför noggrant övervägas.

Tinidazol: Begränsad erfarenhet. Bör tills vidare undvikas under graviditet.

Linezolid

Klinisk erfarenhet hos människa saknas och linezolid bör tills vidare undvikas under graviditet.

Linkosamider

Tillgängliga data bl.a. från det MFR avseende linkosamider (klindamycin) är alltför begränsade för entydiga slutsatser men de talar inte för en ökad risk för missbildning vid användning under graviditet. Försiktighet bör dock iaktas, eftersom kunskapen ännu är begränsad.

Makrolider

Ökad risk för hjärt-kärlmissbildning föreligger sannolikt vid användning av erytromycin under första trimestern (1). Beträffande övriga makrolider saknas tillräcklig klinisk erfarenhet, men för flera av dessa indikerar djurdata risk för embryotoxisk/teratogen effekt. Samma grad av försiktighet som för erytromycin rekommenderas därför för andra makrolider.

Detta gäller förskrivning av makrolider under första trimestern och till kvinnor som planerar graviditet, dvs. behandling bör endast ges om alternativ saknas. Mot bakgrund av befintlig information föreligger dock ingen anledning att för närvarande avråda från makrolidanvändning under andra och tredje trimestern.

Nitrofurantoin

En något ökad frekvens missbildningar tycks föreligga efter exponering för nitrofurantoin enligt MFR, men ingen statistiskt signifikant ökad risk har identifierats för någon specifik missbildning.

Nitrofurantoin kan ges under graviditet med beaktande av följande: Vid G6PD-brist (brist på glucos-6-fosfatdehydrogenas) är nitrofurantoin kontraindicerat på grund av risk för hemolytisk anemi. G6PD-brist förekommer speciellt i befolkningsgrupper som härstammar från Afrika och Medelhavsområdet.

I mycket sällsynta fall har hemolys beskrivits hos nyfödda barn med brist på reducerat glutation, när modern har behandlats med nitrofurantoin under slutet av graviditeten. I omedelbar anslutning till förlösning skall därför nitrofurantoin endast ges efter särskilt övervägande.

Tetracykliner

Det finns inga kliniska belägg för att tetracykliner har negativa effekter på fostret vid användning under första trimestern. Vid användning från graviditetsvecka 14 finns risk för missfärgning av barnets kommande mjölkttänder.

Trimetoprim

Bör undvikas under första trimestern eftersom ökad risk för neuralrördefekt har rapporterats från enkla studier. Om trimetoprimbehandling bedöms nödvändig, bör samtidig leucovorin substitution ges, eftersom trimetoprim hämmar folsyrametabolismen.

Trimetoprim + Sulfa

Bör undvikas under första trimestern eftersom ökad risk för neuralrördefekt har rapporterats från enstaka studier. Om behandling bedöms nödvändig, bör samtidig leucovorin substitution ges, eftersom trimetoprim hämmar folsyrametabolismen.

Trimetoprim + sulfa bör också undvikas under sista trimestern pga. att sulfakomponenten medför risk för kärnicterus.

Glykopeptider

Sannolikt ingen ökad risk för oto- och nefrotoxicitet i samband med behandling med vankomycin och teikoplanin, men otillräcklig erfarenhet föreligger.

Val av antibiotika vid infektioner under första trimestern

Penicillin och cefalosporiner kan alltid användas under graviditet. I vissa situationer är dessa antibiotika inte lämpliga eller möjliga att använda pga. av infektionens art eller överkänslighet hos patienten.

Vid allvarlig typ 1 penicillinallergi (urtikaria, anafylaxi):

Faryngotonsillit: klindamycin

Akut otitis media: klindamycin, doxycyklin

Rinosinuit: klindamycin, doxycyklin

Sambällsförvärd pneumoni: klindamycin, doxycyklin

Hud- och mjukdelinfektioner: klindamycin.

Atypiska pneumonier:

- *Mycoplasma*, *Chlamydia*: doxycyklin
- *Legionella*: erytromycin (iv), levofloxacin

Pertussis: erytromycin

Difteri: erytromycin

Urogenitala infektioner orsakade av:

- *Chlamydia trachomatis*: doxycyklin, (erytromycin kan ges från och med andra trimestern). Amoxicillin, ett penicillin, har inte varit ett vanligt behandlingsalternativ i Sverige vid klamydiainfektion, men har i studier visats ha effekt på okomplicerad klamydiainfektion hos gravida i dosen 500 mg × 3 i sju dagar (2–7). Behandlingskontroll rekommenderas tills vidare.
- *Mycoplasma genitalium*: azitromycin

Tabell I. Rapporterad användning av antibakteriella medel i tidig graviditet.

Data från Medicinska Födelseregistret 1994–2004.

Läkemedelsgrupp	Antal kvinnor
Tetracykliner	1490
Kloramfenikol	10
Penicilliner	
– med utvidgat spektrum	3418
– penicillaskänsliga	9995
– penicillinastabila	517
– med betalaktasmashämmare	115
Cefalosporiner	1704
Monobaktamer	1
Tienamyciner	0
Trimetoprim/sulfonamid	764
Makrolider	2600
Linkosamider	486
Streptograminer	0
Aminoglykosider	7
Fluorokinoloner	938
Antibakt. glykopeptider	9
Antibakt. steroider	0
Imidazolderivat	519
Nitrofuranderivat	2905
Övriga antibakteriella	200

Referenser

1. Källén BAJ, Otterblad-Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20:209–14.
2. Nadafi M, Abdali KH, Parsanejad ME, et al. A comparison of amoxicillin and erythromycin for asymptomatic Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:142–3.
3. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352–4.
4. Turrentine MA, Troyer L, Gonik B. Randomized prospective study comparing erythromycin, amoxicillin and clindamycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995;2:205–9.
5. Silverman NS, Sullivan M, Hochman M, et al. A randomized prospective trial comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:829–32.
6. Alary M, Joly JR, Moutquin JM, et al. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 1994;344:1461–5.
7. Magat AH, Alger LS, Nagey DA, et al. Double blind randomized study comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:745–9.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Docent Agneta Aust Kettis
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Senior expert Ulla Liminga
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distr läkare Christer Norman
Salems VC
114 42 Rönninge

Professor Bengt Danielsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Generaldirektör Ragnar Norrby
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Senior expert Monika Edholm
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distrikts läkare Gunilla Norrmén
Vårdcentralen
696 31 Askersund

Professor Charlotta Edlund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Inga Odenholt
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Docent Margareta Eriksson
Barnakuten Q8,00
Astrid Lindgrens sjukhus
Karolinska univ sjukhuset
Solna
171 76 Stockholm

Professor Viveca Odling
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Senior expert Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Karin Petersson
Obstetriksktionen
Karolinska univ sjukhuset
Huddinge
141 86 Stockholm

Med dr Sofie Hexeberg
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
N-0950 Oslo
Norge

Docent Agneta Philipson
Långängsv 43
182 75 Stocksund

Mödrahälsovårds Ö1 Jane Boris Larsson
Kvinnokliniken
Kärnsjukhuset
541 85 Skövde

Docent Torsten Sandberg
Infektionskliniken
Sahlgrenska Univ sjukhuset Östra
416 85 Göteborg