

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Graviditetskvalme og hyperemesis gravidarum – farmakologisk behandling

Af Tina Bergmann Futtrup* og Hanne Brix Westergaard

Kvalme forekommer i 50-90 % af alle graviditeter, mens opkastning forekommer hos 25-50 %. Forløbet er normalt godartet og tidslimiteret uden langtidskonsekvenser for hverken mor eller barn. Hyperemesis gravidarum (HG) defineres som en tilstand med svær kvalme og opkastning, der debuterer tidligt i graviditeten, og som ledsages af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og vægttab. Hyppigheden er 0,5-2 %.

Diagnoserne graviditetskvalme og/eller opkastninger (GK) og HG er udelukkelsesdiagnoser. Det er vigtigt at vurdere sværhedsgraden af patientens selvvaluerede symptomer, PUQE-score (tabel 1) kan benyttes hertil.

Non-farmakologisk behandling

Alle gravide rådgives om kost. Man anbefaler små hyppige måltider samt at undgå fed og stærkt krydret/lugtende mad. I flere lande anbefales kosttilskud med ingefær, men i Danmark fraråder Fødevarestyrelsen dette, da et rottestudie har vist øget risiko for aborter. Akupunktur/akupressur er andre alternative tiltag, som er vist at kunne afhjælpe let GK.

Farmakologisk behandling

Der foreligger kun få og små studier,

som har undersøgt effekten af lægemidler til behandling af GK og HG. Studierne er svære at sammenligne pga. forskellige målemetoder og effektmål. Der er derfor ikke angivet effektparametre i nedenstående. Viden om behandling af GK og HG er i høj grad ekstrapoleret fra behandling af kvalme og opkastninger af andre årsager.

Når der er indikation for farmakologisk behandling i 1. trimester, medfører det naturligvis overvejelser om risiko for fosterskader eller anden uønsket påvirkning. Det er derfor vigtigt at have overblik over sikkerhedsdata for de forskellige lægemidler, da bivirkningsprofil og pris ofte er afgørende for præparatvalg.

Pyridoxin

Der er en årelang tradition for at anvende pyridoxin (vitamin B₆) til kvalmebehandling hos gravide. Studier peger på, at der primært ses effekt på kvalme, men ikke opkastninger. De fleste data findes for pyridoxin givet i kombination med antihistaminet doxylamin. Pyridoxin anses for ufarligt at benytte til gravide, men behandlingen kan vanskeliggøres af, at præparatet ikke findes i den relevante styrke. Aktuelt findes pyridoxintabletter i styrker 11, 50 og 100 mg, og man må så vælge den dosering, som kommer

tættest på de anbefalede 25 mg 3 gange dagligt.

Antihistaminer

Langt de fleste studier af antihistaminer omhandler doxylamin givet i kombination med pyridoxin. Doxylamin er ikke markedsført i Danmark, men et kombinationspræparat af doxylamin og pyridoxin kan skaffes efter ansøgning om udleveringstilladelse i Sundhedsstyrelsen. I stedet kan man benytte andre antihistaminer Postafen (meclozin), Marzine (cyclizin) eller Benylan (diphenhydramin), idet man antager, at der er tale om en klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer. Der er sikkerhedsdata for mange tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn til uønsket fosterpåvirkning. Generelt er der få bivirkninger ved ovenstående behandling fraset den sløvende effekt ved disse antihistaminer.

Promethazin

Promethazin (et phenothiazin) er et antihistamin med udpræget antikolinerg og sedativ effekt. Samtidig virker promethazin som svag dopaminantagonist. Studier viser, at effekten på GK/HG er på niveau med effekten af metoclopramid og prednisolon. Man har data fra mange tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn på uøn-

* Klinisk Farmakologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

sket fosterpåvirkning. Promethazin kan være udtalt sløvende.

Metoclopramid

Metoclopramid er et velkendt antiemetikum, hvis effekt på GK/HG er afprøvet i få randomiserede, kliniske studier, hvor der ses effekt på linje med ingefær og promethazin. Man har data fra mange tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn til uønsket fosterpåvirkning. De materielle bivirkninger er velkendte og oftest reversible. Hyppigst forekommer rastløshed, motorisk uro og sløvhed (10 %) og i sjældnere tilfælde forekommer akut dystoni (0,2 %), som hyppigst ses indenfor de første 2 døgn efter start af behandling. Tardive dyskinesier er yderst sjældne ved korttidsbehandling, men alle patienter bør informeres grundigt om disse ekstrapyramidale bivirkninger. Disse bivirkninger skal føre til øjeblikkelig seponering af lægemidlet.

Ondansetron

Ondansetron er en serotoninantagonist af 5-HT₃-typen med antiemetisk virkning, og de få studier, der er omkring effekten ved GK/HG, viser ikke bedre effekt i forhold til andre antiemetika.

I de senere år er ondansetron i Danmark blevet brugt på vidindikation ved GK og HG, men man har indtil for nylig kun haft begrænsede sikkerhedsdata for dette præparat. Et studie har vist, at brug af ondansetron i 1. trimester giver øget risiko for ganespalte, og et andet dansk – endnu ikke publiceret – kohorte-studie viser øget risiko for kardielle misdannelser. Der er netop offentliggjort et større studie, som er baseret på samme danske registerdata. Her findes ikke øget risiko for misdannelser hos barnet, men der er ikke foretaget subgruppeanalyser. Da risikoen for fosteret ikke er endeligt afklaret, anbefales ondansetron først som 3.-valgsbehandling.

Ondansetron giver risiko for QTc-forlængelse, og det anbefales, at patienter med andre risikofaktorer for QTc-forlængelse kontrolleres med EKG. Desuden er obstipation en almindelig

bivirkning, som i sig selv kan forværre kvalme og opkastninger.

Kortikosteroider

Kortikosteroider anvendes rutinemæssigt til kvalmebehandling i forbindelse med cytostatikabehandling og kan også forsøges anvendt til behandling af GK/HG. Der foreligger flere studier, men med meget varierende doser og varighed. Generelt lader der til at være effekt af behandlingen på niveau med promethazin og metoclopramid. Et ældre studie har rejst mistanke om øget risiko for læbe-gane-spalte, men ingen nyere undersøgelser har kunnet eftervise dette. For prednisolon findes der data for ca. 1.800 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Da den hårde gane er dannet i 10. uge, anbefales det, at man først anvender lægemidlet efter 10. graviditetsuge og dermed uden risiko for læbe-gane-spalte. Generelt bør kortikosteroider gives i lavest mulig dosis og i kortest mulig tid for at minimere risikoen for væksthæmning hos fosteret. Under disse omstændigheder tolereres behandlingen normalt godt af patienten, men man bør informere patienten om risiko for specielt psykiske bivirkninger.

Syrepumpehæmmere

Omeprazol er den bedst undersøgte protonpumpehæmmer til behandling under graviditet. Et studie har vist effekt på syrerelaterede gener og kvalme

og opkastninger ved GK/HG. Der er data for over 3.000 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Generelt tåles kortvarig behandling godt, dog er gastrointestinale bivirkninger almindelige.

Konklusion

Graviditetskvalme/opkastninger og hyperemesis gravidarum udgør samlet en hyppig problemstilling i den tidlige graviditet. Når disse kvinder søger læge kan man kvantificere deres symptomer med fx PUQE-score og derefter i samråd med patienten vurdere behandlingsbehovet. Alle kvinder kan rådgives om non-farmakologiske behandlingsmuligheder, og ved behov for farmakologisk behandling anbefales det at følge anbefalingerne, jævnfør flowchart på www.irf.dk. Ved hyperemesis gravidarum har patienten ofte behov for henvisning til gynækologisk-obstetriske afdeling. Tredjevalgsbehandling (ondansetron eller kortikosteroid) foreslås forbeholdt behandlingsrefraktære tilfælde i gynækologisk-obstetriske regi.

Flowchart til håndtering af graviditetskvalme og hyperemesis gravidarum kan downloades på www.irf.dk sammen med den fulde guideline.

Referencer og habilitet

Referencelisten fremgår af den fulde guideline, der kan ses på irf.dk og dsog.dk/guidelines. Forfatterens habilitetserklæringer kan ses på irf.dk

Korrespondance

tina.bergmann.futtrup@regionh.dk

Tabel 1. PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea-score).

Marker det svar, der bedst beskriver dine symptomer de sidste 24 timer

1. Hvor lang tid har du følt dig forkvalmet i løbet af de sidste 24 timer?

Slet ikke	≤ 1 time	2-3 timer	4-6 timer	> 6 timer
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

2. Hvor mange gange har du kastet op i løbet af de sidste 24 timer?

Ingen opkastninger	1-2 gange	3-4 gange	5-6 gange	≥ 7 gange
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

3. Har du haft opkastningsbevægelser (uden at der kommer noget med op) i løbet af de sidste 24 timer?

Nej	1-2 gange	3-4 gange	5-6 gange	≥ 7 gange
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Total PUQE-score (summen af pointene på de 3 spørgsmål):

- Let graviditetskvalme PUQE ≤ 6,
- Moderat graviditetskvalme PUQE 7-12,
- Svær graviditetskvalme (= hyperemesis gravidarum) PUQE ≥ 13.

Urinvejsinfektioner hos gravide

Af Jens A. Svare*

Urinvejsinfektioner hos gravide er hyppigt forekommende og klinisk betydningsfulde, idet de kan medføre øget maternel og perinatal morbiditet. Sygdomsgruppen omfatter asymptomatisk bakteriuri samt cystitis og pyelonephritis, som kan give karakteristiske urinvejs symptomer og eventuelt kontraktioner af uterus. Valg af antibiotikabehandling bør tage udgangspunkt i den kliniske situation, svar på urindyrkning og resistensundersøgelse samt præparaternes anvendelighed til gravide. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over aktuelle anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af urinvejsinfektioner hos gravide.

Asymptomatisk bakteriuri

Asymptomatisk bakteriuri forekommer hos 3-10 % af alle gravide, og op mod halvdelen af gravide med bakteriuri udvikler pyelonephritis. En ældre meta-analyse viser, at ubehandlet asymptomatisk bakteriuri hos gravide er korreleret til lav fødselsvægt og præterm fødsel. Hyppigste mikrober er *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., enterokokker, streptokokker og stafylokokker. Urogenital kolonisation med gruppe B streptokokker (GBS) hos gravide har været korreleret til bl.a. fosterdød, præterm fødsel, chorioamnionitis, postpartum endometritis og neonatale infektioner. En meta-analyse af ældre interventionsstudier har vist, at antibiotikabehandling ved asymptomatisk bakteriuri kan reducere risikoen for pyelonephritis samt risikoen for fødsel af barn med lav fødselsvægt, men ikke har nogen signifikant effekt på forekomst af præterm fødsel. Der er ingen nyere placebokontrollerede studier.

Screening og diagnostik

Undersøgelse for asymptomatisk bakte-

riuri anbefales hos alle gravide ved første og anden kontrol hos egen læge. Primært foretages urindyrkning eller stixundersøgelse for leukocytter og nitrit. Hvis disse undersøgelser tyder på infektion foretages urindyrkning af midtstråleurin. Urindyrkning af midtstråleurin bør være førstevalg hos gravide med tidligere præterm fødsel. Asymptomatisk bakteriuri defineres som signifikant vækst af bakterier i urinen (≥ 100.000 bakterier/ml) hos kvinder uden urinvejs symptomer (tabel I).

Behandling

Hos asymptomatiske gravide startes antibiotikabehandling først, når der er svar på urindyrkning.

Antibiotikabehandling er indiceret

ved signifikant vækst (tabel I) og ved vækst af gruppe B streptokokker (uanset mængde). Ved GBS i urinen er der indikation for profylakse med penicillin under fødslen, hvorfor fundet bør noteres på vandrejournalen og i hospitalsjournalen.

Valg af antibiotikum afhænger af resistenssvar. Mange bakterier er følsomme for betalactam-antibiotika, som er velegnede til gravide. Alternativt kan anvendes nitrofurantoin. Sulfamethizol anbefales ikke i 3. trimester, og desuden er mange bakterier resistente for sulfa. Tabel II viser forslag til valg af antibiotika ved asymptomatisk bakteriuri.

Akut cystitis

Akut cystitis forekommer hos ca. 1-2

Tabel I. Europæisk definition af signifikant bakteriuri.

Hos *asymptomatiske* defineres signifikant bakteriuri som vækst af ≥ 100.000 bakterier/ml.

Ved *urinvejs symptomer* defineres signifikant bakteriuri ud fra bakterieantal og bakteriernes patogenicitet:

≥ 1.000 bakterier/ml	<i>E.coli</i> , <i>Staf. saprophyticus</i> , <i>Salmonella</i> spp.
≥ 10.000 bakterier/ml	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Staf. aureus</i>
≥ 100.000 bakterier/ml	<i>Candida</i> , koagulase-negative stafylokokker (Alfa-streptokokker, <i>Gardnerella</i> og lactobaciller skal <i>ikke</i> behandles)

Tabel II. Behandling af asymptomatisk bakteriuri og cystitis hos gravide.

Primært anbefales et af følgende antibiotika:

Tbl. pivmecillinam 400 mg $\times 3$ i 7 dage

Tbl. pivampicillin 500 mg $\times 3$ i 7 dage

Tbl. nitrofurantoin 50 mg $\times 3$ i 7 dage

Ved penicillinallergi: Tbl. nitrofurantoin 50 mg $\times 3$ i 7 dage

Når der kommer svar på urindyrkning og resistensbestemmelse tages stilling til seponering eller fortsat antibiotikabehandling og evt. skift af præparat.

Ved gruppe B streptokokker i urinen (uanset mængde) anbefales Tbl. phenoxymethylpenicillin 1 million IE $\times 3$ i 7 dage

Ved penicillinallergi: Tbl. nitrofurantoin 50 mg $\times 3$ i 7 dage

* Gynækologisk-obstetriske afdeling G, Herlev Hospital

% af gravide. Symptomerne er typisk dysuri, pollakisuri, smerter i abdomen, uterinkontraktioner/plukkeveer. Der er som regel ikke febrilia. Det er uafklaret, om gravide, der er behandlet for cystitis, har en signifikant højere risiko for præterm fødsel og andre komplikationer end gravide, der ikke har haft cystitis.

Diagnostik

Urinvejs symptomer og eventuelt plukkeveer. Urindyrkning ved klinisk mistanke om cystitis.

Ved uterinkontraktioner henvises den gravide til obstetrisk afdeling, hvor der bør gøres vaginaleksploration, eventuelt vaginal ultralydsscanning af cervix samt kardiokografi (CTG).

Behandling

Ved symptomer indledes antibiotikabehandling umiddelbart, og før der er

svar på urindyrkning. Fortsat antibiotikabehandling er indiceret ved signifikant vækst, som defineres ud fra bakterieantal og bakteriernes patogenicitet (Tabel I). Antibiotikabehandling er desuden indiceret ved vækst af gruppe B streptokokker i urinen (uanset mængde), og der anbefales som nævnt penicillinprofylakse under fødslen. Tabel II viser forslag til valg af antibiotika ved cystitis. Kontrol dyrkning efter behandling anbefales. Ved recidiverende cystitis (mere end tre tilfælde) kan der profylaktisk gives t.b. nitrofurantoin 50 mg daglig i resten af graviditeten eller kun postcoitalt.

Pyelonephritis

Incidensen af pyelonephritis er 1-2 % af gravide. Typiske symptomer er dysuri, pollakisuri, smerter i nyreloger, abdominalsmerter, febrilia (39-40 °C). Desuden kan der ses tegn på sepsis

samt uterinkontraktioner/plukkeveer. Det er uafklaret, om gravide, der er behandlet for pyelonephritis, har en signifikant højere risiko for præterm fødsel og andre komplikationer end gravide, der ikke har haft pyelonephritis.

Diagnostik

Urinvejs symptomer, ømhed i nyreloger, febrilia. Ved mistanke om pyelonephritis bør den gravide henvises til obstetrisk afdeling. Urindyrkning af midtstråleurin bør gøres ved klinisk mistanke om pyelonephritis. Infektionstal. Bloddyrkning ved temperatur ≥ 39 grader. Ved uterinkontraktioner bør der gøres vaginaleksploration, eventuelt vaginal ultralydsscanning af cervix samt kardiokografi (CTG). Ultralydsscanning af nyre og urinveje ved mistanke om afløbshindring eller pyonefrore.

Behandling

Ved klinisk mistanke indledes i.v.-antibiotikabehandling umiddelbart, og før der er svar på urindyrkning. Tabel III viser forslag til valg af antibiotika ved pyelonephritis.

Konklusion

Urinvejsinfektioner hos gravide er relativt hyppige og klinisk betydningsfulde. Der anbefales screening for bakteriuri hos alle asymptomatiske gravide og desuden urindyrkning ved urinvejs symptomer. Målet med antibiotikabehandling er at behandle den akutte infektion og forebygge materielle og perinatale komplikationer. Mange mikrober er følsomme for beta-lactam-antibiotika, som er sikre at anvende i graviditeten.

Referencer og habilitet

Se artiklen på irf.dk

Korrespondance

jens.svare@regionh.dk

Tabel III. Behandling af pyelonephritis hos gravide.

Primær behandling:

Inj. cefuroxim 1,5 gram $\times 3$ i.v., indtil patienten har været afebril i 1-2 døgn. Herefter t.b. pivampicillin 500 mg $\times 3$ i 7 dage.

Ved tidligere type-1 allergisk reaktion over for penicillin gives inj. meropenem 1 g $\times 3$ i.v. og herefter oral behandling afhængigt af svar på urindyrkning og resistensbestemmelse.

Alternativt:

Inj. mecillinam 400 mg $\times 3$ i.v., indtil patienten har været afebril i 1-2 døgn

Ved penicillinallergi: inj. cefuroxim 1,5 g $\times 3$ i.v.

Ved tidligere type-1 allergisk reaktion over for penicillin se ovenfor

Ved højfebrilia/medtaget almentilstand kan der suppleres med inj. gentamicin 4-5 mg/kg $\times 1$ i.v.

Ved sepsis gives inj. piperacillin/tazobactam 4 g / 0,5 g $\times 3$ i.v. eller inj. meropenem 1 g $\times 3$ i.v.

Når der kommer svar på urindyrkning og resistensbestemmelse tages stilling til fortsat antibiotikabehandling eller evt. skift af præparat.

Behandlingsvarighed i alt 10-14 dage.