Farmakoterapie infekcí v graviditě – rizika pro embryonální a fetální vývoj

Tomáš Doležal
Institut pro zdravotní ekonomiku
a technology assessment
Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha

HETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

OBECNÉ PRINCIPY

- Antibiotická terapie jednou z nejčastějších v období těhotentství
- Záleží nejen na teratogenním potenciálu, ale také dávce a načasování (“teratogenní okno”)
- Prvních 14 dnů – princip “všechno nebo nic”
- Nejrizikovější 3. až 12. týden (=organogeneze)
- Zvířecí studie nejsou dostatečné (kauza thalidomid)
- Prakticky veškerá léčiva volně prochází placentou do fetálního oběhu
- Měla by převažovat cílená terapie (dle citlivosti) před empirickou

CO NAJDEME V SPC?

- **NITROFURANTOIN - 4.6 Těhotenství a kojení**
  - Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro použití v těhotenství. Experimentální studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz také bod 5.3.).
  - Potenciální riziko pro člověka není známo. Nitrofurantoin prochází placentární bariérou a přechází do mateřského mléka.
  - Použití v těhotenství je během posledního trimestru kontraindikováno (nebezpečí hemolytické anémie u novorozenců, viz bod 4.3).
  - V prvních 6-ti měsících těhotenství nesmí být Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg užíván, není-li to jednoznačně nezbytné.

…přitom FDA klasifikuje jako kategorii B

CO NAJDEME V SPC - II?

amoxicillin/kyselina klavulanová

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují na přímé či nepřímé účinky pokud jde o březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje o používání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová během těhotenství u lidí na zvýšené riziko vrozených malformací neukazují. V jedné studii na ženách s předčasnou rupturou fetální membrány bylo hlášeno, že profylaktická léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Používání během těhotenství je nutno se vyhnout, ledaže by jej lékař považoval za nezbytně nutné.

…jedno z nejbezpečnějších ATB v těhotenství

HETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

PREKLINICKÉ TESTY

- Nezbytné pro registraci léčiva
- Minimálně 2 zvířecí druhy (myší, potkani, králíci)
- Teratogenní v experimentálních studiích:
  - sulfonamidy/trimethoprim
  - metronidazol
  - clarithromycin
  - nitrofurany
  - fluorochinolony

KATEGORIE RIZIK DLE FDA

kategorie	definice
A	kontrolované klinické studie neprokázaly riziko poškození embrya/plodu
B	experimentální/zvířecí studie negativní a klinické studie nejsou k dispozici
C	teratogenní/fetotoxické na zvířatech, klinické studie nejsou k dispozici NEBO nejsou dostupná ani preklinická ani klinická data
D	doklady rizika pro lidský plod, jen vitální indikace
X	riziko jednoznačně převažuje nad přínosem/absolutní kontraindikace

ATB PODLE FDA

kategorie	ATB
A	
B	peniciliny (+beta laktamázy), cefalosporiny, aztreonam, meropenem, erythromycin, azithromycin, clindamycin, fosfomycin, rifampicin, metronidazol, nitrofurantoin, amfotericin B
C	clarithromycin, imipenem, vankomycin, teicoplanin, fluorochinolony, trimetoprim, sulfonamidy, co-trimoxazol,
D	aminoglykosidy, chloramphenicol, tetracykliny
X	

GIlbert 2000

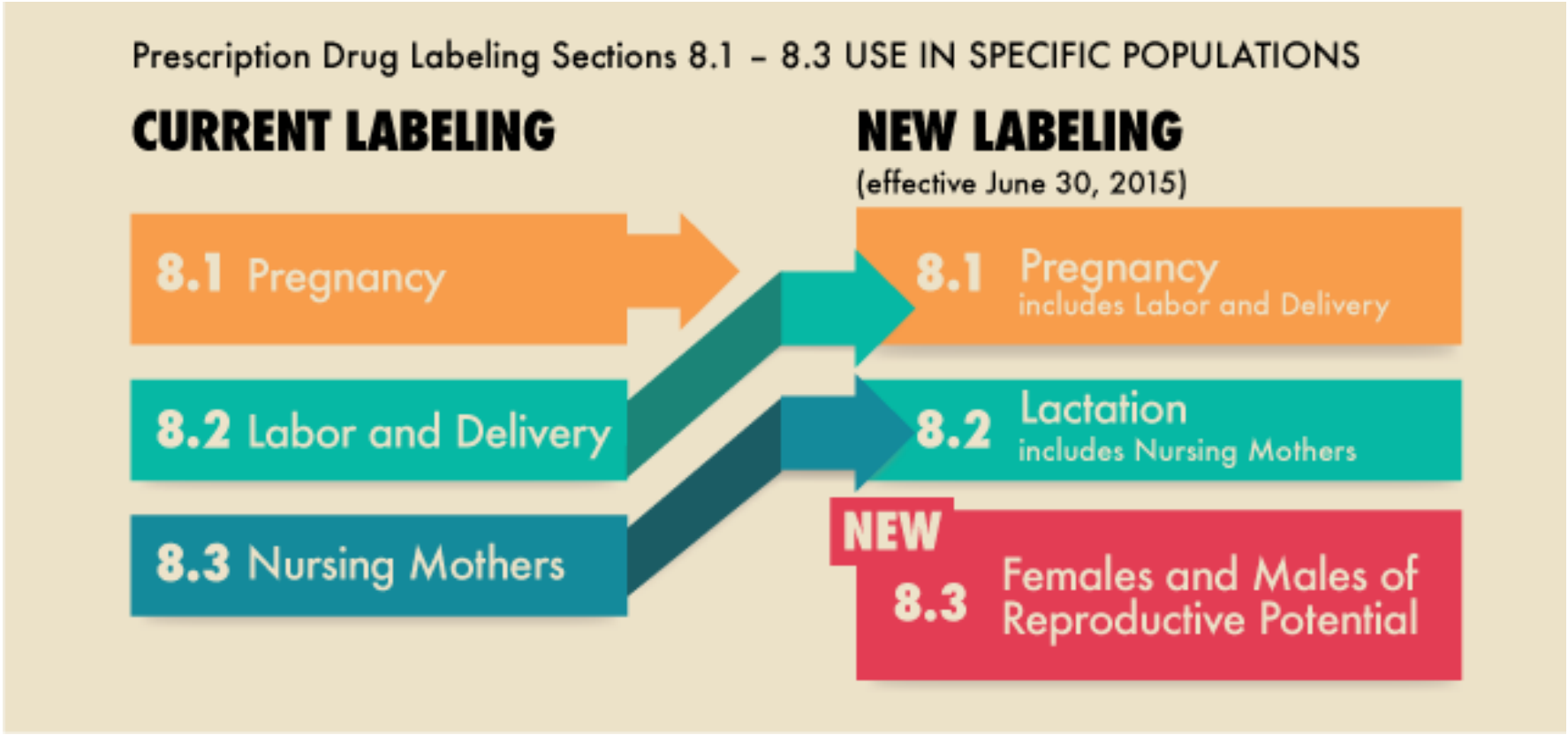
PŘÍKLADY ATB (FDA)

kategorie	ATB
A	(kyselina listová, hormony štítné žlázy)
B	amoxicillin, clindamycin, penicilin G, penicilin V, vankomycin
C	chloramfenikol, ciprofloxacin, gentamicin, levofloxacin, rifampicin
D	doxycyklin
X	

HETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

Nahum 2006

FDA ZMĚNA OZNAČENÍ O 6/2015



ATB - ZÁKLADNÍ ORIENTACE

- **Bezpečné skupiny antibiotik:**
  - penicilinová ATB (penicilin G, V) , cefalosporiny I-III. generace,
- **Nízké riziko**
  - amoxicilin, linkosamidy (clindamycin)
- **Střední riziko**
  - makrolidy od II. trimestru (vyjma clarithromycinu)
  - sulfonamidy od II. trimestru (do měsíce před porodem)
  - chloramfenikol
- **Vysoké riziko**
  - aminoglykosidy (gentamicin) – jen vitální indikace a krátkodobě
  - ciprofloxacin, levofloxacin
  - co-trimoxazol
- **Absolutně kontraindikované**
  - tetracykliny, streptomycin, kanamycin

BEZPEČNÁ ATB PODLE MAYO CLINIC

- Amoxicillin
- Ampicillin
- Clindamycin
- Erythromycin
- Penicillin
- Nitrofurantoin

AKUTNÍ MOČOVÉ INFEKCE (CYSTITIDA)

- po respiračních infekcích druhé nejčastější
- gravidita zvyšuje riziko (dilatace uretry, stáza moči, glykosurie)
- ! transplacentární přenos infekce – asymptomatická bakteriurie (agresivnější přístup)
- !NE v I. trimestru: tetracyklin, metronidazol, co-trimoxazol
- léky volby jsou peniciliny/cefalosporiny (amoxicillin, ale rezistence E.coli !)
- makrolidy na chlamydiové infekce
- co-trimoxazol – hyperbilirubinémie/novorozenecký ikterus
- nitrofurantoin – hemolýza novorozence
- fluorochinolony – poškození chrupavky, KI

ANTIVIROTIKA/ANTIMYKOTIKA DLE FDA

kategorie	ATB
A	
B	acyclovir, famcyclovir, valacyclovir amfotericin B, terbinafin
C	většina antivirotik, zidovudin u HIV pozitivních azoly (ketokonazol, itrakonazol, fluconazol – 150 mg/d), flucytosin, griseofulvin, micafungin, caspofungin
D	fluconazol/vysoké dávky (400-600 mg/den)
X	ribavirin

HETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

GIlbert 2000

VULVOVAGINÁLNÍ KANDIDÓZA

- vyšší frekvence v těhotenství (estrogen, glykogen)
- imidazoly (clotrimazol, miconazol), triazoly (fluconazol), polyeny (nystatin)
- preference topických forem = minimální systémová absorpce, 7-denní terapie (azoly i nystatin)
- fluconazol PO = 2. volba (max. 150 mg/den)
- kortikosteroidy (svědění, zarudnutí) – opět lokální formy; systémové steroidy 3-násobně zvyšují riziko rozštěpu patra)

ATB PŘI PŘEDČASNÉ RUPTUŘE PLODOVÝCH OBALŮ

- studie ORACLE – erythromycin vs. co-amoxicillin vs pl.
- erythromycin snížil riziko komplikací (plicní funkce), úmrtí a prodloužil dobu těhotenství
- 7-letý follow-up, n=3298
- mezi skupinami žádné rozdíly ve funkčním postižení
- co-amoxicillin – zvýšené riziko nekrotizující enterokolitidy

iHETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

Kenyon 2001, 2007

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2011

- peniciliny, cefalosporiny, erythromycin, chinolony – nezjištěno riziko poškození plodu
- nitrofurantoin, sulfonamidy – smíšená evidence
  - v I. trimestru jen v nezbytných případech
  - ve II. a III. trimestru bezpečná varianta
- pozor na falešnou kontaminaci ve vzorcích moči
  (tj. smíšeně: G+, laktobacili, stafylokoky)

ZÁSADY POUŽITÍ ATB V TĚHOTENSTVÍ

- 1. ATB používat jen v jasně indikovaných případech a při potvrzené infekci
- 2. pokud je to možné, neindikovat je v průběhu I. trimestru
- 3. vyberte nejbezpečnější variantu = starší ATB s dlouhodobou zkušeností
- 4. preferována jsou ATB s užším spektrem a monoterapii před kombinací
- 5. používat nejnižší možnou dávku
- 6. vyhýbat se OTC medikaci (riziko ovlivnění účinnosti nebo metabolismu ATB)

iHETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment

Norwitz 2008

DALŠÍ ZDROJE

- www.motherisk.org/ univerzita Toronto

- www.fda.gov/pregnancy
-

HETA
Institute of Health Economics and Technology Assessment