

Publisert: 1.3.2022

Bruk av trykksenkende øyedråper under graviditet

Glaukom og okulær hypertensjon kan også ramme kvinner i fertil alder. RELIS har mottatt spørsmål om bruk av trykksenkende øyedråper under graviditet, og har gjennomgått dokumentasjonen på området.

Medikamentell behandling av åpenvinklet glaukom med øyedråper omfatter i hovedsak betablokkere, prostaglandinanaloger, alfaadrenerge agonister og karbonanhydrasehemmere. Disse senker intraokulært trykk (IOP) ved å nedsette produksjonen og/eller øke drenasjen av intraokulær væske (kammervann). Valg av behandling baseres på individuelle forhold, og avhenger blant annet av glaukometype, grad av skade samt potensielle bivirkninger. Kombinasjon av øyedråper tilhørende forskjellige legemiddelgrupper kan gi større reduksjon av IOP, og kombinasjonsterapi er derfor hensiktsmessig i tilfeller der man ikke kommer til mål med monoterapi. Ved okulær hypertensjon uten tegn til glaukom brukes ofte topikale (oftalmiske) prostaglandinanaloger eller betablokkere (1-3).

Glaukom under svangerskap er relativt uvanlig, og som en naturlig følge av dette er det begrenset med dokumentasjon og erfaring på bruk av trykksenkende øyedråper under graviditet (4). Vi oppsummerer nedenfor dokumentasjonen som foreligger på bruk under graviditet for de overnevnte aktuelle legemiddelgruppene.

Betablokkere

Betablokkere senker IOP ved å redusere produksjonen av kammervann i ciliærepitelet. I Norge er øyedråper med timolol og betaksolol godkjent til behandling av glaukom og okulær hypertensjon (5). Av disse foreligger det kun dokumentasjon på bruk under graviditet for timolol.

Generelt om bruk av betablokkere under graviditet

Mesteparten av dokumentasjonen på bruk av betablokkere under graviditet gjelder systemisk bruk. Betablokkere er, både i Norge og internasjonalt, hyppig brukt som behandling av en rekke tilstander, blant annet hypertensjon og migrene (6). Eksempelvis er labetalol (alfa- og betablokker) et av førstevalgene for behandling av hypertensjon under svangerskap (6, 7), mens propranolol i Norge er foretrukket profylaktisk behandling hos gravide med migrene (1). Ved slike indikasjoner kan betablokkere om nødvendig brukes gjennom hele svangerskapet.

Det er ikke påvist økt risiko for strukturelle misdannelser ved bruk av betablokkere som gruppe under graviditet, verken totalt eller hva gjelder spesifikke misdannelser. Enkelte studier har rapportert om en mulig økt risiko for blant annet hjertemisdannelser, men den samlede dokumentasjonen tyder likevel ikke på noen klar årsakssammenheng (6, 8).

Systemisk bruk av betablokkere har vært assosiert med veksthemming hos fosteret, men ettersom mors underliggende sykdom (først og fremst hypertensjon) i seg selv kan påvirke fosterets vekst, er en sikker årsakssammenheng ikke fastslått (6). I en populasjonsbasert studie av Ho og medarbeidere ble sammenhengen mellom veksthemming hos fosteret og bruk av oftalmiske legemidler for glaukom under graviditet undersøkt. Studien inkluderte 244 gravide som hadde blitt forskrevet oftalmisk behandling for glaukom, hvorav 189 hadde fått betablokkere (ikke spesifisert virkestoff), samt en kontrollgruppe på 1952 friske gravide. Forfatterne fant ingen økning i risiko for veksthemming hos fosteret ved bruk av betablokkere i denne studien (9).

Bradykardi, hypotensjon og hypoglykemi er rapportert hos nyfødte etter systemisk bruk av betablokker mot slutten av svangerskapet, men den absolutte risikoen for slike komplikasjoner er ikke kjent. Symptomene er generelt milde og forbigående uten mén i løpet av 48 timer. Det anbefales at barnet observeres for eventuell påvirkning etter fødselen (6, 8).

Timolol

Ved oftalmisk bruk av timolol oppnås som regel målbar, men lave serumnivåer (10, 11). Systemiske bivirkninger forekommer, og timolol er derfor kontraindisert hos pasienter med blant annet kronisk

obstruktiv lungesykdom (KOLS) og hjertesykt (2, 5). Det er ikke påvist økt risiko for misdannelser eller andre negative effekter på foster eller svangerskapsforløp ved oftalmisk bruk av timolol, men dokumentasjonen er begrenset. Risiko for negative effekter på det nyfødte barnet anses å være lav, men barnet bør likevel observeres den første tiden etter fødselen for potensielle forbigående bivirkninger som nevnt over (6).

Vi har kun funnet én kasusrapport hvor man har mistenkt at mors bruk av oftalmisk timolol har ført til påvirkning av fosteret. I dette tilfellet brukte moren timolol øyedråper 0,5 % mot glaukom (én dråpe i hvert øye daglig), og i uke 21 av svangerskapet ble det oppdaget bradykardi og arytmi hos fosteret. Timololdosen ble halvert i uke 25, og fosterets hjerterytme steg da gradvis i løpet av de neste dagene. Timolol ble seponert i uke 29, hvorefter hjerterytmen steg ytterligere, og bradykardien forsvant. Barnet ble født med behandlingskrevende paroksysmal takykardi og arytmi, men utviklet seg fint ved 2-måneders alder. Forfatterne mistenker altså at fosterets bradykardi og arytmi kan ha vært en følge av mors bruk av timolol. De påpeker også at timolol ved oftalmisk bruk ikke gjennomgår førstestapasjemetabolisme i lever i motsetning til ved peroral behandling, og at dette muligens kan forklare bivirkninger ved oftalmisk bruk til tross for lave absorberte mengder (12).

Oppsummering betablokkere

Det er lite dokumentasjon på oftalmisk bruk av betablokkere under graviditet, men det er derimot relativt omfattende erfaring med systemisk bruk. Timolol synes generelt å være hyppigere brukt enn betaksolol, og erfaringsgrunnlaget for bruk under graviditet er trolig større. Timolol bør derfor om mulig foretrekkes fremfor betaksolol. Risiko for negative effekter på foster og svangerskapsforløp må antas å være lav, og timolol kan om nødvendig brukes gjennom hele svangerskapet. Barnet bør likevel monitoreres etter fødselen for mulig påvirkning. Spesifikk oppfølging av blant annet fostervekst og hjerterytme kan i tillegg være tilrådelig under graviditeten.

Prostaglandinanaloger

Prostaglandinanaloger senker IOP ved å øke uveoskleral drenering av kammervann (2). I Norge er latanoprost, travoprost, bimatoprost og tafluprost markedsført til oftalmisk bruk mot åpenvinklet glaukom og okulær hypertensjon (5). Disse gis kun én gang daglig og har kort halveringstid. Kun små mengder absorberes systemisk, og plasmakonsentrasjonen er angitt å være under deteksjonsgrensen rundt 1 time etter administrering (13). I følge UpToDate gir oftalmisk bruk av prostaglandinanaloger generelt mindre systemiske bivirkninger enn betablokkere (2).

Gitt systemisk kan prostaglandiner gi livmorsammentrekninger og ha abortfremkallende egenskaper, samt redusere placentaperfusjonen (6, 8, 13). Det har til nå ikke vært mistanke om slike bivirkninger ved oftalmisk bruk, men i enkelte kilder er det likevel anbefalt å unngå bruk av oftalmiske prostaglandinanaloger under graviditet dersom andre likeverdige behandlingsmuligheter finnes (8, 14).

Dokumentasjon for bruk under graviditet er svært begrenset, og omfatter i all hovedsak latanoprost. I en kasserie med oppfølging av 15 gravide med glaukom ble prostaglandinanaloger (latanoprost, travoprost eller bimatoprost) brukt av to kvinner i 1. trimester og to kvinner i 3. trimester. Ingen bivirkninger ble observert hos mor eller barn (15).

I en nylig publisert artikkel presenteres resultater fra en disproporsjonalitetsanalyse gjennomført ved å bruke data fra den japanske og amerikanske bivirkningsdatabasen (JADER og FAERS). Hensikten med studien var å undersøke eventuell assosiasjon mellom eksponering for øyedråper med prostaglandiner under graviditet og abort («pregnancy loss»). JADER inneholdt 8 rapporter på bruk av latanoprost under graviditet og ingen på bruk av andre prostaglandiner. FAERS inneholdt 25 rapporter på bruk av latanoprost under graviditet, samt 23, 13 og 3 rapporter på bruk av henholdsvis bimatoprost, travoprost og tafluprost. Pasientene hadde i de fleste tilfellene også brukt andre legemidler i tillegg, blant annet timolol. Når antallet aborter hos kvinner som brukte øyedråper med prostaglandiner ble sammenliknet med det totale antallet rapporterte aborter i databasene for øvrig, ble det for latanoprost funnet forhøyet relativ odds ratio (ROR) på 12,84 (95 % CI 3,06–53,86) i JADER og 4,35 (95 % CI 1,98–9,54) i FAERS. For travoprost var ROR 2,95 (95 % CI 0,96–9,00), altså forhøyet men ikke statistisk signifikant. Antall rapporter på bimatoprost og abort var lavt, og det påpekes at indikasjon for bruk av bimatoprost i rundt halvparten av rapportene ikke var glaukom, men blant annet kosmetisk bruk for vekst av øyevipper. Eksponeringen er dermed ikke sammenliknbar med oftalmisk bruk ved glaukom. I følge forfatterne har resultatene av analysen avdekket et potensielt signal om økt risiko for abort ved eksponering for øyedråper med prostaglandiner under graviditet, spesielt latanoprost. En slik disproporsjonalitetsanalyse kan imidlertid ikke si noe om eventuell årsakssammenheng, noe som også påpekes av forfatterne (14).

Latanoprost

En kilde fremhever latanoprost som foretrukket behandling blant prostaglandinanalogene (13). Dette til

tross for at tilgjengelige humandata er svært begrenset også for latanoprost.

Vi har kun funnet én publikasjon som primært omhandler oftalmisk bruk av latanoprost under graviditet (det fremkommer imidlertid ikke helt tydelig om andre legemidler kan ha blitt brukt i tillegg). Dette er en observasjonsstudie der 11 gravide under behandling med latanoprost ble fulgt opp av et teratologiinformasjonssenter i Italia. Eksponeringen varte fra mellom 4 til 70 dager i 1. trimester. Tre av kvinnene fortsatte behandlingen ut svangerskapet, og én avsluttet behandlingen i 3. trimester. Ni av kvinnene fødte friske barn etter normale svangerskap, mens én kvinne på 46 år spontanaborterte etter avsluttet behandling. Informasjon om svangerskapsutfall mangler for den siste kvinnen (16).

Oppsummering prostaglandinanaloger

Oftalmiske prostaglandinanaloger bør om mulig unngås i hele svangerskapet, da økt risiko for uheldige svangerskapsutfall, spesielt abort, ikke kan utelukkes. Dersom bruk av prostaglandinanalog anses nødvendig i det enkelte tilfellet, er det etter vår vurdering ikke grunnlag for å fremheve en spesiell prostaglandinanalog som foretrukket fremfor en annen.

Alfaadrenerge agonister

Alfaadrenerge agonister til oftalmisk behandling av glaukom og okulær hypertensjon senker IOP ved å både øke uveoskleral drenering samt senke kammervannsproduksjon (2). Brimonidin og apraklonidin er markedsført i Norge (5), hvor brimonidin synes å være hyppigst brukt. Data på absorpsjon etter oftalmisk bruk er mangelfull, men høyeste plasmakonsentrasjon for brimonidin er angitt å nås etter 1-4 timer (10, 13), uten at nivået er nærmere spesifisert.

Brimonidin

Enkelte fremhever, til tross for svært sparsomme humandata, brimonidin som førstevalg for trykksenkende behandling for glaukom under graviditet (17). Grunnlaget for dette synes å være at amerikanske Food and Drug Administration (FDA) har klassifisert brimonidin som eneste legemiddel mot glaukom i kategori B (ikke vist å være teratogent i dyrestudier, men humandata mangler), mens andre aktuelle oftalmiske legemidler mot glaukom er plassert i kategori C (dyrestudier har vist negative effekter, eller det er mangel på både dyre- og humandata) (18, 19).

I flere litteraturgjennomganger som omhandler behandling av glaukom under graviditet er det anbefalt at brimonidin seponeres sent i 3. trimester på grunn av risiko for CNS-depresjon hos nyfødte (18-20). Svenske Janusinfo angir derimot at brimonidin trolig kan brukes uten risiko under graviditet, og skiller ikke på trimester (14). Anbefalingen om å seponere brimonidin før fødselen skyldes at legemidlet er kontraindisert hos nyfødte og barn under 2 år (5), da slik bruk har vært assosiert med alvorlig CNS-depresjon med blant annet apné og hypotensjon. Brimonidin er et lipofilt legemiddel, og barn med sin mindre utviklede blod-hjerne-barriere er trolig mer følsomme for CNS-bivirkninger av brimonidin enn voksne. CNS-depresjon med apné, bradykardi og respirasjonsdepresjon er også rapportert etter utilsiktet inntak av små mengder hos barn (18, 21-23). Et oppslagsverk om legemidler og amming påpeker at enkelte fraråder amming ved bruk av brimonidin på grunn av potensiell økt risiko for CNS-depresjon hos barnet, selv om slike bivirkninger ikke er rapportert etter eksponering via morsmelk (24).

Det er mangel på solide studier der bruk av brimonidin under svangerskap har vært undersøkt. I den overnevnte studien til Ho og medarbeidere brukte 20 av de totalt 244 inkluderte kvinnene brimonidin under svangerskapet. To av dem (10 %) fødte barn med lav fødselsvekt (9).

En kasusrapport beskriver en gravid kvinne med glaukom som brukte øyedråper med brimonidin i kombinasjon med latanoprost de første 10,5 ukene av svangerskapet. Etter fire måneder ble behandling med brimonidin gjenopptatt i kombinasjon med timolol og dorzolamid. Barnet var friskt og født til termin (25).

I en kasserie med oppfølging av 15 gravide med glaukom ble brimonidin eller apraklonidin (ikke spesifisert hvilken) brukt av to kvinner i 1. og 2. trimester, og av tre kvinner i 3. trimester. Ingen bivirkninger ble observert hos mor eller barn (15).

Vi nevner ellers at dyrestudier med orale doser brimonidin som ga mye høyere plasmakonsentrasjoner enn det som er observert hos mennesker etter gjentatte oftalmiske doser, ikke har vist tegn til skade på avkommet (13). Resultat fra dyrestudier er imidlertid ikke direkte overførbare til mennesker, og dog betryggende, kan ikke dette tolkes slik at enhver risiko kan utelukkes. Dyrestudier er årsaken til at FDA har plassert brimonidin i kategori B, og etter vår mening bør man være forsiktig med å gi generaliserte behandlingsråd for gravide som i hovedsak er basert på dyrestudier (19).

Apraklonidin

Det mangler erfaring med bruk av apraklonidin under graviditet hos mennesker, men apraklonidin er i høy

dose i dyreforsøk, i motsetning til brimonidin, vist å gi embryotoksisk effekt på avkommet. De høye dosene førte også til maternal toksisitet (13). I følge Janusinfo kan imidlertid apraklonidin brukes uten risiko under svangerskap, og henviser til at den nært beslektede substansen klonidin ikke er vist å være fosterskadelig (14). Vi påpeker imidlertid at det ikke er gjort sammenliknende studier mellom apraklonidin og klonidin, og det kan ikke utelukkes at selv små strukturelle forskjeller kan være av betydning.

I en litteraturgjennomgang er det foreslått at brimonidin eventuelt kan byttes med apraklonidin sent i svangerskapet. Apraklonidin er ikke lipofilt, og forventes derfor ikke å passere barnets blod-hjerne-barriere, hvilket vil gi mindre risiko for CNS-depresjon hos barnet sammenliknet med brimonidin (19).

Oppsummering alfaadrenerge agonister

Brimonidin kan ved behov brukes i 1. og 2. trimester, men bør unngås mot slutten av svangerskapet på grunn av risiko for CNS-depresjon hos barnet. Hvis oftalmisk behandling med alfaadrenerg agonist er påkrevd i siste del av svangerskapet vil apraklonidin, som ikke er lipofil og derfor ikke passerer barnets blod-hjernebarriere i samme grad som brimonidin, generelt være å foretrekke.

Karbonanhydrasehemmere

Dorzolamid og brinzolamid senker kammervannsproduksjonen gjennom reversibel hemming av karbonanhydrase i ciliærepitelet (10). Begge er markedsført i Norge til lokalbehandling av glaukom og okulær hypertensjon (5). Dorzolamid og brinzolamid absorberes ved okulær administrasjon, men konsentrasjonen av både modersubstans, samt aktive- og inaktive metabolitter, er i en kilde angitt å generelt være under deteksjonsgrensen (13). En annen kilde angir at dorzolamid absorberes til en viss grad, men mindre enn det som trolig skal til for å gi renale eller respiratoriske bivirkninger (11). Både dorzolamid og brinzolamid har imidlertid svært lang halveringstid på henholdsvis 4 og 6 måneder (5). Vi antar den lange halveringstiden potensielt kan øke risiko for akkumulering av legemiddel hos fosteret, men har ikke funnet spesifikk omtale av dette.

Acetazolamid er, i motsetning til dorzolamid og brinzolamid, indisert til peroral behandling av glaukom, og har kortere halveringstid (4-10 timer) (5).

Dorzolamid og brinzolamid

Både dorzolamid og brinzolamid er i høy dose vist å være teratogene i dyreforsøk (19). Det er svært lite dokumentasjon på human bruk under svangerskap.

I studien til Ho og medarbeidere brukte syv av de 244 inkluderte kvinnene en karbonanhydrasehemmer (ikke spesifisert virkestoff) under svangerskapet, hvorav to av dem (28 %) fikk barn med lav fødselsvekt, altså en høy prosentvis andel. Antallet gravide som brukte karbonanhydrasehemmer i studien er imidlertid altfor lavt til å kunne si noe om sikkerheten ved bruk under graviditet (9).

I en liten studie ble åtte kvinner med glaukom fulgt gjennom svangerskapet. Én av kvinnene brukte fast kombinasjon av timolol og dorzolamid gjennom graviditeten. Fødselen ble satt i gang i uke 36 grunnet forsinket fostervekst. Videre forløp og utfall er ikke beskrevet (26).

I den samme kassusserien som nevnt tidligere med oppfølging av 15 gravide, ble brinzolamid eller dorzolamid (ikke spesifisert hvilken) brukt av tre kvinner i 1. trimester, to i 2. trimester og fire i 3. trimester. Ingen bivirkninger ble observert hos mor eller barn (15).

Én kvinne ble behandlet med brimonidin i kombinasjon med timolol og dorzolamid mot slutten av svangerskapet (også nevnt tidligere). Barnet var friskt og født til termin (25).

Acetazolamid

Selv om peroral behandling med acetazolamid ikke direkte kan sammenliknes med oftalmisk bruk av dorzolamid eller brinzolamid, nevner vi kort hva som er kjent om acetazolamid og graviditet.

Data på bruk av acetazolamid er begrenset til rundt 1000 eksponerte svangerskap. Teratogen effekt er så langt ikke påvist, men relativt få svangerskap gjelder eksponering i 1. trimester. En eldre kasusrapport beskriver et barn som ble født med sakrokokkygealt teratom i uke 27, og som døde kort tid etter fødselen. Mor hadde brukt peroral acetazolamid daglig frem til uke 19 i svangerskapet (6). En annen kasusrapport beskriver ektradaktyli, syndaktyli og oligodonti hos et barn som gjennom hele svangerskapet ble eksponert for acetazolamid (27).

Komplikasjoner hos nyfødte i form av blant annet metabolsk acidose, letargi, hyperglykemi og pustevansker er beskrevet hos enkelte barn når mor har brukt acetazolamid under graviditeten (6). Blant annet beskriver en kasusrapport et barn født i uke 36 med metabolsk acidose, hypokalsemi og hypomagnesemi, der moren hadde fått peroral behandling med acetazolamid, samt lokalbehandling med

timolol og pilokarpin mot glaukom. Også moren hadde mild metabolsk acidose, som er en kjent bivirkning av acetazolamid. Barnet fikk tilskudd av kalsium og magnesium, og symptomene gikk tilbake innen kort tid. Oppfølging av barnet ved 1, 3 og 8 måneder viste mild hypertensitet i underekstremitetene som krevde fysioterapi (28).

Oppsummering karbonanhydrasehemmere

Det finnes nesten ikke dokumentasjon på bruk av dorzolamid og brinzolamid under svangerskap. Data på peroral bruk av acetazolamid hos gravide har vist mulig økt risiko for bivirkninger hos nyfødte. Den svært lange halveringstiden til dorzolamid og brinzolamid gir potensielt økt risiko for akkumulering hos fosteret, og bruk under svangerskap som ikke er strengt nødvendig vil etter vår vurdering ikke være å anbefale.

Kombinasjonsbehandling

Foruten de få tilfellene med kombinasjonsbehandling hos gravide som allerede er omtalt, nevner vi en liten prospektiv studie der svangerskapsutfall hos seks gravide under behandling for glaukom ble sammenliknet med en kontrollgruppe på 24 friske gravide. Alle de seks kvinnene brukte en kombinasjon av oftalmisk behandling med timolol, latanoprost og dorzolamid i 2. trimester, og to av dem brukte også brimonidin. Fem av seks hadde brukt samme behandling i 1. trimester, mens den siste kvinnen hadde brukt peroral acetazolamid i kombinasjon med timolol i første del av svangerskapet. I 3. trimester ble oftalmisk behandling byttet til peroral behandling med acetazolamid hos alle seks. Ingen av de intrauterint eksponerte barna hadde misdannelser, men sammenliknet med barn født av kvinner i kontrollgruppen var det en liten, men statistisk signifikant økning i antall barn med lav fødselsvekt. Alle barna hadde normal utvikling ved oppfølging etter 2 år. På grunn av det svært lave antallet inkluderte pasienter kan man ikke trekke konklusjoner basert på denne studien alene (20).

Retningslinjer

Det mangler entydige nasjonale- og internasjonale retningslinjer for behandling av glaukom under graviditet, og det synes ikke å være noen klar konsensus for valg av trykksenkende behandling. Under nevner vi kort hva som trekkes frem av behandlingsanbefalinger i oppslagsverk og litteraturgjennomganger.

I følge et anerkjent oppslagsverk over bruk av legemidler under graviditet er svangerskap generelt sett ingen hindring for behandling av glaukom, og alvorlige følgesituasjoner forventes ikke ved bruk av vanlige doser. Prostaglandinanaloger bør på grunn av risiko for livmorsammentreknings og redusert placentaperfusjon anses som reservemidler, og hvis bruk er nødvendig bør laveste mulige dose benyttes. Utover dette gis ingen konkrete behandlingsanbefalinger (8).

I australske retningslinjer fra 2010 om behandling av glaukom anbefales oftalmiske betablokkere som førstevalg under graviditet. Brimonidin er anbefalt som andrevalg, uten at det er kommentert på trimester. Karbonanhydrasehemmere og prostaglandinanaloger frarådes under svangerskap med mindre dette anses som helt nødvendig (29). Forfatterne av en annen publikasjon om legemiddelbehandling av glaukom under graviditet omtaler disse retningslinjene, men foreslår derimot karbonanhydrasehemmere som foretrukket behandling i den siste svangerskapsmåneden (20).

I en nyere litteraturgjennomgang foreslår forfatterne brimonidin som førstevalg i 1. trimester, og henviser til FDA-plasseringen i kategori B. De angir også oftalmiske betablokkere som mulig førstevalg tidlig i svangerskapet. I 2. trimester foreslås betablokkere og brimonidin under monitorering av fostervekst og hjerterytme. Betablokkere og karbonanhydrasehemmere fremheves som det beste behandlingsalternativet i 3. trimester. Det spesifiseres at brimonidin bør seponeres sent i 3. trimester på grunn av risiko for CNS-depresjon hos spedbarn (30).

I en litteraturgjennomgang fra 2020 fremlegges en del praktiske råd for håndtering av glaukom under svangerskap. Det påpekes at timolol er det legemidlet med lengst klinisk erfaring for bruk under svangerskap, men det anbefales likevel å unngå bruk nært fødselen på grunn av neonatale effekter. Brimonidin kan ifølge forfatterne brukes i de første to trimestrene (henviser til FDAs kategori B-plassering), men bør seponeres når det nærmer seg termin, og kan da eventuelt byttes til apraklonidin. Prostaglandinanaloger foreslås forbeholdt til bruk sent i svangerskapet når eventuell fødselsinduserende effekt er av mindre betydning. Karbonanhydrasehemmere foreslås som behandlingsalternativ sent i 2. trimester og tidlig i 3. trimester (19).

Flere kilder anbefaler generelt å begrense systemisk absorpsjon av øyedråper ved å benytte [nasolakrimal kompresjon](#), samt å lukke øynene etter administrering. Dette kan potensielt redusere risiko for påvirkning av foster og svangerskapsforløp (6, 17, 18).

KONKLUSJON

På grunn av begrenset systemisk eksponering anses risiko for påvirkning av foster og svangerskapsforløp generelt å være forholdsvis lav ved oftalmisk bruk av legemidler. Det er imidlertid begrenset dokumentasjon og erfaring på bruk av trykksenkende øyedråper under graviditet, og anbefalingene som gis om valg av behandling er til dels uklare og motstridende.

Blant de aktuelle legemiddelgruppene er det samlet sett klart mest erfaring med betablokkere, og etter vår vurdering bør timolol være førstevalg gjennom hele graviditeten dersom slik behandling forventes å ha effekt hos den enkelte kvinne. Risiko for neonatale effekter hos nyfødte ved bruk av oftalmiske betablokkere er ikke av en slik størrelsesorden at det gir grunnlag for å fraråde bruk sent i svangerskapet. Barnet bør likevel som en forsiktighetsregel monitoreres for potensiell påvirkning både før og etter fødselen.

Tidlig i svangerskapet er det med unntak av betablokkere ikke sterke holdepunkter for å fremheve en legemiddelgruppe som foretrukket fremfor en annen. Dette gjelder også ved eventuell kombinasjonsbehandling. Prostaglandinanaloger bør om mulig unngås.

Enkelte kilder fremhever brimonidin som førstevalg under graviditet, men kunnskapsgrunnlaget bak denne anbefalingen synes å være svakt. Brimonidin bør i unngås mot slutten av svangerskapet på grunn av risiko for CNS-depresjon hos barnet. Vi mener også det bør utvises generell tilbakeholdenhet med bruk av dorzolamid og brinzolamid som har svært lang halveringstid, og potensielt kan gi akkumulering hos fosteret til tross for lav systemisk absorpsjon.

Ubehandlet eller underbehandlet glaukom kan gi konsekvenser som nedsatt syn og i verste fall blindhet. Effektiv behandling også under graviditet er derfor svært viktig. Som ved all behandling under graviditet må det ved bruk av trykksenkende øyedråper gjøres en grundig nytte-risikovurdering, der fordelene ved behandlingen hos mor veies opp mot mulig risiko for foster og svangerskapsforløp. Gravide som har behov for behandling av glaukom eller okulær hypertensjon med oftalmiske trykksenkende legemidler, bør få den behandlingen som kreves for å kontrollere sykdommen, og bør følges nøye av øyelege gjennom svangerskapet. Ved all bruk av trykksenkende øyedråper anbefales nasolakrimal kompresjon for å begrense systemisk absorpsjon.

Referanser

1. Norsk elektronisk legehåndbok. A) Glaukoma simplex (Sist oppdatert: 18. oktober 2021), B) Migrene (Sist oppdatert: 14. desember 2021). <https://legehandboka.no/>.
2. Jacobs DS. Open-angle glaucoma: Treatment. Version 60.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 18. august 2021).
3. Jacobs DS. Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. Version 53.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 4. august 2020).
4. Sakai T, Mori C et al. Pregnancy loss signal from prostaglandin eye drop use in pregnancy: A disproportionality analysis using Japanese and US spontaneous reporting databases. *Drugs Real World Outcomes* 19. november 2021 (online ahead of print).
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) A) Oftan, B) Betoptic, C) Monoprost, D) Travatan, E) Lumigan, F) Taflotan, G) Alphagan, H) Iopidine, I) Trusopt, J) Azopt K), Diamox. <https://www.legemiddelsok.no/> (Lest: 6. januar 2022).
6. UK Teratology Information Service (UKTIS). A) Beta-blockers in pregnancy (Sist oppdatert: November 2020), B) Timolol in pregnancy (Sist oppdatert: November 2020), C) Acetazolamide in pregnancy (Sist oppdatert: April 2020). www.uktis.org.
7. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp (2020). Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/> (Sist oppdatert: 16. februar 2020).
8. Schaefer C, Peters P et al, editors. *Drugs during pregnancy and lactation 2015*; 3rd ed.: 196-7, 486-7.
9. Ho JD, Hu CC et al. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birth weight: A population-based study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1283-6.
10. Lexicomp in UpToDate. A) Timolol (ophthalmic), B) Brimonidine (ophthalmic): Drug information. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Søk: 5. januar 2022).
11. Micromedex® 2.0 (online). A) Timolol (Sist oppdatert: 24. november 2021), B) Dorzolamide (Sist oppdatert: 6. november 2021) (Drugdex System). <https://www.helsebiblioteket.no/>
12. Wagenvoort AM, van Vugt JM et al. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology* 1998; 58(6): 258-62.

13. Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation (online). A) Latanoprost Ophthalmic, B) Travoprost Ophthalmic, C) Bimatoprost Ophthalmic, D) Tafluprost Ophthalmic, E) Brimonidine Ophthalmic, F) Apraclonidine Ophthalmic. In: Medicines Complete. <https://www.medicinescomplete.com/> (Søk: 6. januar 2022).
14. Källén K, Winbladh B. Janusmed fosterpåverkan. A) Latanoprost, B) Travoprost, C) Bimatoprost, D) Tafluprost, E) Brimonidin, F) Apraklonidin. <https://www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedfosterpaverkan/> (Lest: 6. januar 2022).
15. Brauner SC, Chen TC et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(8): 1089-94.
16. De Santis M, Lucchese A et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(2): 305-6.
17. Sethi HS, Naik M et al. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? *Int J Ophthalmol* 2016; 9(11): 1684-90.
18. Razeghinejad MR. Glaucoma medications in pregnancy. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(3): 195-9.
19. Belkin A, Chen T et al. A practical guide to the pregnant and breastfeeding patient with glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma* 2020; 3(2): 79-89.
20. Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH. Anti-glaucoma medication exposure in pregnancy: an observational study and literature review. *Clin Exp Optom* 2010; 93(6): 458-65.
21. Rahman MQ, Ramaesh K et al. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(3): 483-91.
22. Carlsen JO, Zabriskie NA et al. Apparent central nervous system depression in infants after the use of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(2): 255-6.
23. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma *J AAPOS* 2001; 5(5): 281-4.
24. National Library of Medicine (USA). Drugs and Lactation database (LactMed). Brimonidine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501678/> (Sist oppdatert: 19. juli 2021).
25. Johnson SM, Martinez M et al. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(5): 449-54.
26. Mendez-Hernandez, Garcia-Feijoo J et al. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1629-32.
27. Al-Saleem AI, Al-Jobair AM. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and multiple congenital malformations. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1471-6.
28. Merlob P, Litwin A et al. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35(1): 85-8.
29. National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC) guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma public consultation. https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/2018-10/cp113_glaucoma_120404.pdf (Publisert: Oktober 2009).
30. Mathew S, Harris A et al. Management of glaucoma in pregnancy. *J Glaucoma* 2019; 28(10): 937-44.