



Diane och graviditet

Finns det en ökad risk för fosterskada vid behandling med cyproteron och etinylöstradiol (Diane) under graviditet?

En kvinna har i tidig graviditet (v 5–9) behandlats med Diane för akne. Hon är nu gravid i vecka 15.

Elin Kimland/Ylva Böttiger,
DRIC (Huddinge) april 2003,
Drugline nr 19880

Diane innehåller 2 mg cyproteron och 35 µg etinylöstradiol [1]. I Sverige är akne den enda godkända indikationen, men i många andra länder används preparatet även som p-piller [1, 2].

Liknande frågor om risk för teratogenitet efter behandling med cyproteron finns sedan tidigare dokumenterade i Drugline [3, 4]. Här beskrivs att behandling med cyproteron, som är ett potent antiandrogen, kan förväntas öka risken för manliga foster att drabbas av hypospadi, hermafroditism eller feminisering och att den risken torde vara störst om exponering skett under v 8–12, när differentieringen av externa genitalia sker [4–8]. Dessa effekter har dock hittills observerats bara i djurstudier, där man gett väsentligt högre doser av cyproteron än vad som finns i Diane [4–7].

Vid en uppdaterad sökning i litteraturen återfanns rapporter om tre gravida kvinnor som exponerats för cyproteron i tidig graviditet [9–11]. Två av dessa kvinnor behandlades med Diane, en under graviditetsvecka 5–8, den andra före vecka 5 [9, 11]. I båda fallen föddes friska gossar. Den tredje kvinnan behandlades med 100 µg cyproteron och 50 µg etinylöstradiol under graviditetsvecka 5–6. Fostret av manligt kön aborterades elektivt i v 21 men uppvisade inga tecken på externa eller interna missbildningar [10].

Tillverkaren har kännedom om 301 spontanrapporterade fall där gravida kvinnor exponerats för Diane under första trimestern [12]. Av dessa föddes 69 friska pojkar exponerade för Diane in utero upp till 23 veckor

efter konception och 55 friska flickor exponerade in utero upp till 5:e–6:e månaden efter konception. Ytterligare sex barn (ospecificerat kön) föddes friska. I åtta fall, av vilka ett ledde till abort, observerades olika missbildningar. Inget kausalsamband beträffande exponering för Diane hade dock fastställts. I de kvarstående fallen var utfallet oftast okänt, men i några fall rapporterades spontan eller elektiv abort. Vissa av dessa fall har tidigare presenterats i ett abstrakt 1996 [13].

Cyproteron används även för behandling av hirsutism och sexuell dysfunktion i doser mellan 25 och 100 mg/dag. I en handbok beskrivs fem fall där friska pojkar fötts efter exponering för dessa höga doser under hela eller delar av den genitala organogenesen [14].

Exponering för etinylöstradiol i tidig graviditet har generellt ej visats ge ökad risk för missbildningar hos foster [15, 16]. En viss ökad frekvens av missbildningar (3,9 procent), 79 missbildningar bland 2 030 exponerade foster, har observerats i det svenska medicinska födelseregistret för antikonceptionella medel jämfört med förväntat antal missbildningar i populationen (3,5 procent) [5]. Denna riskökning är dock för liten för att några slutsatser beträffande kausalitet ska kunna dras, särskilt som de antikonceptionella medlen även innehåller gestagener.

Sammanfattningsvis kan sägas att det utifrån farmakologisk teori och djurstudier finns en risk för antiandrogena effekter hos manliga foster vid exponering för cyproteron under den genitala organogenesen (graviditetsvecka 8–12). Fler än 77 friska gossar har fötts efter exponering för cyproteron in utero, enligt företaget. Inga andra oväntade effekter har rapporterats hos foster exponerade för cyproteron eller etinylöstradiol in utero.

Referenser

1. Fass 2002.
2. Cyproterone acetate. Martindale. Micromedex(R) Healthcare Series. Englewood (Co): Micromedex, Inc.
3. Drugline nr 05072 (år 1986).
4. Drugline nr 04736 (år 1987).
5. Läkemedel och fosterskada. Uppdaterad 2002-09-01. Tillgänglig via: URL:<http://www.janusinfo.se>.
6. Spielmann H. Reply to comments on two articles dealing with the teratogenicity of cyproterone acetate (CA) and medroxyprogesterone acetate (MPA). *Teratology* 1985;32:319-20.
7. Cyproterone acetate. Shepard's. Micromedex(R) Healthcare Series. Englewood (Co): Micromedex, Inc.
8. Androcur. Reprotox. Micromedex(R) Healthcare Series. Englewood (Co): Micromedex, Inc.
9. Statham BN, Cunliffe WJ, Clayton JK. Conception during »Diane« therapy – a successful outcome. *Br J Dermatol* 1985;113:374.
10. Bergh T, Bakos O. Exposure to antiandrogen during pregnancy: case report. *BMJ*:1987;294:677-8.
11. Tews G, Arzt W, Mursch-Edlmayr G. Eine ausgetragene Schwangerschaft nach Einnahme von Cyproteronazetat im 1. Trimenon. *Gynakol Rundsch* 1988;28:193-7.
12. Information från Schering Nordiska AB (2003-04-16).
13. Jahn A, Blode H, Guenzel P. Developmental toxicology data of cyproterone acetate – their relevance for clinical safety assessment. *Teratology* 1996;53(5):31A (abstr no P29).
14. Schaefer C, editor. Drugs during pregnancy and lactation. Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Amsterdam: Elsevier; 2001. p.143.
15. Drugline nr 17042 (år 2000).
16. Drugline nr 08750 (år 1992).