**2020-09-09**

**Nifedipin (ADALAT®) och labetalol (TRANDATE®) vid svår hypertoni under graviditet**

Under året har meddelats att nifedipin (ADALAT®) 10 mg för akut behandling inte längre kommer saluföras av Bayer efter 1 oktober 2020. Indragningen är ett globalt beslut av läkemedelsföretaget.

**ADALAT depottablett**®, 30 mg, för underhållsbehandling kommer att finnas fortsättningsvis fr om april 2021, i övrigt hänvisas till vad som gäller för ADALAT® 10 mg .

**Akut behandling av svår hypertoni**.

I de *svenska riktlinjerna för behandling av hypertoni under graviditet* rekommenderas nifedipin eller labetalol som förstahandspreparat för oral behandling av svår hypertoni

( >/= 160/110 mm Hg) då inte iv tillfart finns tillgänglig eller vid initial behandling inom MHV. En systematisk litteratursökning och jämförelse av de båda preparaten har gjorts. Sammanfattningsvis visar de flesta studier (Alavifard, 2019, Cox, 2019, Sridharan,

2018 ) att nifedipin och labetalol är jämförbara, få har studerat nifedipin jämfört med oral tillförsel av labetalol (Easterling, 2019). Nifedipin har i enstaka studier haft ett snabbare anslag avseende sänkning av blodtryck än iv labetalol och hydralazin (Vermillion, 1999, Rezaei, 2011 ).

**Underhållsbehandling vid svår hypertoni**

Vid behov av underhållsbehandling där tredje preparat är aktuell med tillägg av Ca-blockerare så rekommenderas under graviditet nifedipin.

**Licens vid nifedipin**

Nifedipin kan erhållas via licens och det finns internationellt flera preparat inklusive generiska preparat. Sjukhusapoteket tillhandahåller förslag på lämpligt preparat för licenssökning. Preparat kan ändras över tid. Vanligast är att kliniker söker egna licenser.

Även Läkemedelsverket hänvisar till lokalt sjukhusapotek för licens för nifedipin

[www.lakemedelsverket.se/licens](http://www.lakemedelsverket.se/licens)

Exempel på alternativa nifedipinpreparat:

**UK**

**Nifedipress MR,** nifedipin 10 mg eller 20 mg

**Adipine XL,**  nifedipin 30 mg eller 60 mg depåpreparat.

**Tyskland**

**Nifedipin AL 5,** nifedipin 5 mg

**Nifedipin AL 10,** nifedipin 10 mg

**Andra Ca-blockerare**

Arbetsgruppen för preeklampsi avråder från användande av vid graviditet icke-utvärderade Ca-blockerare utanför studier.

**Systematisk litteratursökning**

Den systematiska litteratursökningen har gjorts 25 juni 2020 av bibliotekarie Therese Svanberg, sjukhusbiblioteket, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg (bilaga litteratursökning). Granskning av litteratur har gjorts av Ulla-Britt Wennerholm och Margareta Hellgren, Obstetrikenheten, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg på uppdrag av Preeklampsi-ARG. Titlar och abstracts har granskats (n=795) och 5 fulltext artiklar bedömdes. I följande tabell presenteras resultatet från dessa.

Tabell Litteraturgenomgång avseende **akut behandling** med nifedipin och labetalol vid svår hypertoni under graviditet.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Författare, år, land | Design | Behandling | Resultat | Kommentar |
| Referenser från litteratursökning |
| Sridharan,2018Bahrain | SR (51 RCTs)Meta-analys (46 RCTs) | **Oralt nifedipin**, **iv labetalol**,iv hydralazin(även dizoxide, nicardipine, glyceryltrinitrat) | Ingen skillnad i effekt avseende primärt utfall=antal patienter som uppnått målblodtryck Färre doser och kortare tid tills uppnått målblodtryck med nifedipin jämfört med hydralazin) | Ingen evidens för att använda andra läkemedel än nifedipin, labetalol eller hydralazin |
| ACOG,2019USA | Rekommendationer | **Oralt nifedipin**, **iv labetalol**,iv hydralazin  | Lika effektiva men möjligen snabbare insatt effekt avNifedipin | Refererar till två studier, se nedan sist i denna tabell |
| Alavifard,2019Kanada | SR (17 RCTSs)Meta-analys | **Oralt nifedipin**,**iv labetalol**,iv hydralazin | Nifedipin bättre än hydralazin avseende effekt, ingen skillnad avseende säkerhet.Nifedipin jämförbart med labetalol avseende effekt och säkerhet.Labetalol jämförbart med hydralazin avseende effekt och säkerhet. | Primärt utfall: Effektiv behandling av svår hypertoni.Sekundära utfall:säkerhet, sectio, maternella och fetala komplikationer |
| Cox,2019USA | Icke-systematisk översikt | **Oralt nifedipin**,iv (akut behandling) och **oralt labetalol** (underhållsbehandling),(även iv hydralazin, methyldopa och andra antihypertensiva medel) | Nifedipin minst lika effektivt som iv labetalol och iv hydralazin.Hydralazin mer biverkningar (maternella hypotension).Oral labetalol mer uttalad perifer vasodilatation. | Mindre myokardpåverkan med nifedipin än iv labetalol.Hydralazin rek ej längre som ”first line” beh. |
| Easterling,2019Canada | Multicenter, open labelRCT (2 centra i Indien) | **Oralt nifedipin** 10 mg/tim (total dos 30 mg) (n=298),**oralt****labetalol** 200 mg/tim (total dos 600 mg)(n=295),(methyldopa n=301) | Nifedipin minst lika bra som labetalol,Primärt utfall 84% vs 77% (p=0.05).Färre i nifedipingruppen fick behandling med ytterligare annat antihypertensivt preparat 1% vs 9%. | Primärt effektmål var blodtryckskontroll inom 6 timmar utan negativa effekter |
| Referenser från ACOG 2019. Ingår i Cochrane översikten från 2013 (Duley et al, 2013) som ingår i ARG rapporten från 2019. |
| Vermillion,1999USA | RCT | **Oralt nifedipin (N**), 10 mg, sen 20 mg var 20 min upp till max 5 doser (n=25)**iv labetalol (L),** 20 mg, sen 40 mg, 80 mg, 80 mg, 80 mg, 20 min intervall, upp till max 5 doser (n=25) | Nifedipin snabbare än labetalol (medel [SD]) = tid till BT< 160/100 mm HgN=25.0 (13.6) minL=43.6 (25.4) min(p=0.002)Nifedipin ökad diures. | Svår hypertoni (≥170/105 mm Hg)intrapartum eller inom 24 tim postpartum  |
| Rezaei, 2011Iran | RCT | O**ralt nifedipin** (N)10 mg, sen 20 mg var 20 min upp till max 5 doser (n=25)(n=25)**Hydralazin (H) iv**5 mg, sen 10 mg var 20 min upp till max 5 doser (n=25) | Nifedipin snabbare än hydralazin (medel [SD]) = tid till BT< 150/90-100 mm HgN=24(10.0) minH=34.8(18.8) min(p=0.016). Färre doser med nifedipin. Nifedipin ökd diures. | Svår hypertoni (≥170/105 mm Hg) intrapartum |



(Alavifard, 2019)

**Referenslista**

 ACOG Committee Opinion No. 767 Summary: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics and gynecology* 2019;133(2):409-12. doi: 10.1097/aog.0000000000003082 [published Online First: 2019/01/27]

Alavifard S, Chase R, Janoudi G, et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *Pregnancy hypertension* 2019;18:179-87. doi: 10.1016/j.preghy.2019.09.019 [published Online First: 2019/11/05]

Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, et al. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2019;20(6):701-12. doi: 10.1080/14656566.2019.1570134 [published Online First: 2019/02/02]

Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013(7):Cd001449. doi: 10.1002/14651858.CD001449.pub3 [published Online First: 2013/08/01

Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2019;394(10203):1011-21. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31282-6 [published Online First: 2019/08/06]

Rezaei Z, Sharbaf FR, Pourmojieb M, et al. Comparison of the efficacy of nifedipine and hydralazine in hypertensive crisis in pregnancy. *Acta medica Iranica* 2011;49(11):701-6. [published Online First: 2011/12/02]

Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *British journal of clinical pharmacology* 2018;84(9):1906-16. doi: 10.1111/bcp.13649 [published Online First: 2018/07/06]

Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, et al. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;181(4):858-61. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70314-5 [published Online First: 1999/10/16