

Legemidler i praksis

Bruk av antihistaminer under graviditet og amming

Felleskatalogteksten og preparat-omtalen inneholder ofte begrenset informasjon og er et for tynt grunnlag for å kunne avgjøre om et preparat kan eller ikke bør brukes under graviditet og amming. I denne artikkelen oppsummeres det som er kjent om bruk av orale antihistaminer under svangerskap og i ammeperioden, og det gis en veiledning til valg av preparater til gravide og ammende.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Vigdis Solhaug

RELIS Øst
Ullevål universitetssykehus

Pål-Didrik Hoff Roland

didrik@legemidler.no
RELIS Midt-Norge
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

RELIS (regionalt legemiddelinformasjons-senter) i de ulike helseregionene får ofte henvendelser fra helsepersonell om bruk av legemidler hos gravide eller ammende kvinner. Dette er naturlig, ettersom dokumentasjon av effekter av slik bruk ofte er svært mangelfull og etisk vanskelig å studere.

Risikoen for å påføre fosteret alvorlige strukturelle misdannelser er størst i første trimester. Mindre misdannelser, funksjonelle defekter og vekstforstyrrelser kan også oppstå senere i svangerskapet. Eksponering av fosteret etter seponering vil også variere med legemidlers halveringstid. Man finner små eller større strukturelle misdannelser hos 4–5 % av alle barn (1–3). Sannsynligvis er legemidler ansvarlig for kun en liten del av fosterskadene, estimert til 1 % (3).

Omkring 20 % av kvinnene har allergi eller allergiske symptomer under svangerskapet. Rundt en tredel av disse vil få en forverring av symptomene under graviditeten, i til-

legg kan hormonelle endringer knyttet til svangerskapet gi allergiske symptomer hos kvinner som ikke tidligere har vært plaget av dette (4, 5). Generelt bør legemidler kun benyttes under graviditet dersom nytten av behandlingen for mor er større enn mulig risiko for uønskede effekter på fosteret. Selv om allergi i seg selv ikke er en livstruende tilstand og neppe påvirker fosteret negativt, kan det i høy grad påvirke den gravide kvinnens livskvalitet og eventuelle andre sykdommer. Astma kan øke risikoen for perinatale komplikasjoner, og allergi kan derfor indirekte påvirke graviditeten negativt ved å forverre astmaen (3, 4).

Førstegenerasjons antihistaminer

Antihistaminer, eller H1-reseptorantagonister, blokkerer hovedmediatoren som er involvert i allergiske reaksjoner – histamin. De eldre antihistaminene, som utgjør første generasjon av denne klassen, omfatter i Norge deksklorfeniramin (Phenamin, Polaramin), hydroksyzin (Atarax), alimemazin (Vallergran), prometazin (Phenergan), cyclizin (Marzine) og meklozin (Postafen, Peremesin). Disse har antiallergiske, antiemetiske og sederende egenskaper. Mot allergi benyttes først og fremst deksklorfeniramin. Da sedasjon er en fremtredende bivirkning av førstegenerasjons antihistaminer, er de ikke lenger førstevalg ved behandling av allergi i den generelle befolkningen.

Hydroksyzin, prometazin, cyclizin og meklozin er vist å være teratogene i dyreforsøk, mens studier på dyr ikke har vist slik effekt for deksklorfeniramin og alimemazin (tab 1) (1, 2, 5–10). Resultater fra dyrestudier kan dog ikke uten videre overføres til humanmedisinen, slik thalidomidkatastrofen viste oss. Thalidomid er ikke teratogent hos alle dyrestammer det er undersøkt på.

Flere store epidemiologiske studier er gjort for å kartlegge mulig risiko for fosteret ved bruk av antihistaminer tidlig i svangerskapet. Det er først og fremst førstegenerasjons antihistaminer som er studert. I en prospektiv studie basert på det svenske fødselsregisteret ble mer enn 17 000 kvinner som hadde brukt antihistaminer tidlig i svangerskapet identifisert (6). Indikasjonene var hovedsakelig svangerskapskvalme eller allergi. Andelen misdannelser blant barna til denne gruppen kvinner var som i normalbefolkningen. En metaanalyse av 24 studier på eksponering i første trimester overfor antihistaminer (som legemiddelgruppe, ikke spesifisert per virkestoff) og effekt på foste-

ret omfattet til sammen over 200 000 kvinner (11). Sommert oddsratio for alvorlige misdannelser hos barn født av kvinner eksponert for antihistaminer i første trimester var 0,76 (95 % KI 0,60–0,94), noe som viser at det ikke er noen positiv assosiasjon mellom bruk av antihistaminer i første trimester og misdannelser hos de eksponerte barna.

I flere oversiktsartikler om behandling av allergi hos gravide vektlegges den lange erfaringen man har med første generasjons antihistaminer, og at store humane studier stort sett ikke har vist at disse er teratogene (3–5, 12). Klorfeniramin trekkes frem av flere forfattere som et førstevalg blant orale antihistaminer for behandling av allergi under svangerskap. Deksklorfeniramin, som er den venstredreie isomeren av klorfeniramin, er registrert i Norge. Verken dyrestudier eller humane data forbinder dette preparatet med teratogenisitet (tab 1) (2).

Det finnes rapporter om sammenheng mellom bruk av antihistaminer i løpet av de siste to ukene før fødselen og økt risiko for retrolental fibroplasi hos premature barn med svært lav fødselsvekt (3).

Annengenerasjons antihistaminer

Annengenerasjons antihistaminer er generelt mindre sederende. Disse er i Norge cetirizin (Zyrtec m.fl.), levocetirizin (Xyzal), loratadin (Claritin, Versal), desloratadin (Aerius), ebastin (Kestine) og fexofenadin (Telfast). Normalt foretrekkes disse fremfor de eldre antihistaminene til behandling av allergi på grunn av mindre sedasjon. Annengenerasjons antihistaminer har den ulempen at de har vært på markedet i relativt kort tid, noe som innebærer at teratogenisitetsdata ofte er begrenset til kasusrapporter og mindre studier.



Hovedbudskap

- Førstegenerasjons antihistaminer er førstevalg ved graviditet, spesielt deksklorfeniramin
- Bruk av annengenerasjons antihistaminer frarådes inntil videre ved graviditet. Spesielt bør loratadin og desloratadin unngås på grunn av rapporter om hypospadi ved bruk av loratadin
- Annengenerasjons antihistaminer er førstevalg ved amming, spesielt loratadin, desloratadin og fexofenadin

Tabell 1 Oversikt over antihistaminer og bruk under graviditet og amming. Må ikke tolkes som absolutte anbefalinger

	Trygt under graviditet	Merknader	Trygt under amming	Merknader
<i>Førstegenerasjons antihistaminer</i>				
Deksklorfeniramin	Førstevalg ¹	Ikke teratogent i dyrestudier. Store humanstudier viser ikke teratogenisitet (2)	Nei	Humandata ikke publisert (1, 2, 8)
Hydroksyzin	Nei	Teratogent i dyrestudier. Motstridende humandata (2)	Ja ¹	Humandata ikke publisert, men lengst erfaring (1, 2, 8)
Alimemazin (trimeprazin)	Nei	Lite humandata publisert (1,2)	Ja ¹	Går over i morsmelk, men i lav konsentrasjon (1, 2)
Prometazin	Ja ¹	Teratogent i dyrestudier, men de fleste store humanstudier viser ikke teratogenisitet (2)	Ja ¹	Går over i morsmelk i lav konsentrasjon (1)
Cyclizin	Ja ¹	Teratogent i dyrestudier, men humanstudier viser ikke teratogenisitet (2)	Nei	Begrensede data antyder overgang i morsmelk i moderat konsentrasjon (1)
Meklozin	Ja ¹	Teratogent i dyrestudier, men store humanstudier viser ikke teratogenisitet (2)	Nei	Humandata ikke publisert (1, 2, 8)
<i>Annengenerasjons antihistaminer</i>				
Cetirizin	Førstevalg ²	Ikke teratogent i dyrestudier, begrensede humanstudier viser ingen teratogenisitet (2, 6)	Nei	Humandata ikke publisert (1, 2, 8)
Levocetirizin	Førstevalg ²	Baseres på kunnskap om cetirizin (2, 6)	Nei	Humandata ikke publisert (1, 2, 8)
Loratadin	Nei	Overhyppighet av hypospadi (7)	Ja ¹	Barnets vektjusterte dose 0,46–1,1 % (9) ³
Desloratadin	Nei	Hypospadi rapportert for loratadin (7)	Ja ¹	Går over i morsmelk i lav konsentrasjon (9) ³
Ebastin	Nei	Lite humandata publisert (1, 2, 6)	Nei	Humandata ikke publisert (2)
Fexofenadin	Nei	Lite humandata publisert (1, 2, 6)	Ja ¹	Barnets vektjusterte dose 0,45 % (10) ⁴

¹ Ja indikerer at overbevisende humandata tyder på at preparatet er trygt å bruke under graviditet eller amming, men at teratogenisitet ikke helt kan utelukkes

² Blant annengenerasjons antihistaminer, men dokumentasjonen her er svært begrenset

³ Basert på målinger hos seks kvinner med en enkeltdose loratadin (40 mg)

⁴ Basert på målinger hos fire kvinner med terfenadin (4 × 60 mg) – fexofenadin er aktiv metabolitt

Ingen annengenerasjons antihistaminer er i dyrestudier vist å gi misdannelser på avkom, men det foreligger få humandata (tab 1). En fersk svensk studie basert på fødselsregisteret (7) viste 15 tilfeller av hypospadi blant 2 780 barn av mødre som hadde oppgitt at de brukte loratadin tidlig i svangerskapet (dette tilsvarer 5,4 tilfeller per 1 000 fødsler). Den totale insidensen av hypospadi i fødselsregisteret var to per 1 000 fødsler. Svenske legemiddelmyndigheter har med bakgrunn i dette funnet advart om en mulig sammenheng mellom loratadin og hypospadi, og de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) har konkludert med at en årsaksammenheng verken kan bekrefte eller utelukkes, og at produktetaler for loratadin og desloratadin bør inneholde en advarsel mot bruk under graviditet.

Det foreligger en human prospektiv kontrollert studie der barn født av kvinner som brukte hydroksyzin (n = 53) eller cetirizin

(n = 37) i første trimester var sammenliknet med 110 barn i kontrollgruppen. Ingen alvorlige misdannelser ble funnet i cetirizingruppen, og man så ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de tre gruppene (2). Det finnes ikke humandata per i dag som tyder på at cetirizin er teratogent, men det understrekes at datamengden er svært begrenset. Risiko for teratogenisitet kan derfor ikke utelukkes. For ebastin og fexofenadin finnes det ikke humandata. Dersom et førstegenerasjons antihistamin ikke tolereres og det er ønskelig å benytte et annengenerasjonspreparat, synes cetirizin å være et rasjonelt valg (tab 1).

Amming

Døsighet (særlig fra førstegenerasjons antihistaminer) og irritabilitet (særlig fra annengenerasjons antihistaminer) hos det diende barnet er de vanligste bivirkningene som er rapportert ved bruk av antihistaminer hos ammende mødre (3). Man regner med at alle antihistaminer passerer over i morsmelken på grunn av den lave molekylvekten, men det er få publiserte humandata. Annengenerasjons antihistaminer bør trolig foretrekkes på grunn av mindre sedasjon (tab 1). Forenklet hevdes det ofte at risikoen er liten om den vektjusterte dosen barnet får i seg er mindre enn 10% av morens dose (ramme 1). Barnet bør uansett overvåkes med tanke på sedasjon og irritabilitet om det ammes mens mor bruker et antihistamin (1–3, 12).

Litteratur

1. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2001. www.legemiddelhandboka.no (2.2.2004).
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, red. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 6. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
3. Schatz M. H1-antihistamines in pregnancy and lactation. Clin Allergy Immunol 2002; 17: 421–36.
4. Blaiss M. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90 (suppl 3): 16–22.
5. Demoly P, Piette V, Daures JP. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. Drugs 2003; 63: 1813–20.
6. Källen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11: 146–52.
7. Källen B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? International Journal of Risk and Safety in Medicine 2001; 14: 115–9.
8. Hale TW. Medications and mother's milk. 10. utg. Amarillo: Pharmasoft Publishing, 2002.
9. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentes G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. J Clin Pharmacol 1988; 28: 234–9.
10. Lucas BD jr., Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 398–402.
11. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. Am J Perinatol 1997; 14: 119–24.
12. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. Drug Saf 1999; 20: 361–75.

Ramme 1

Barnets vektjusterte dose ved likevekt

$$\frac{\text{konsentrasjon i melk i mg/l} \cdot 0,15 \text{ l/kg} \cdot \text{mors vekt i kg} \cdot 100 \%}{\text{mors daglige dose i mg}}$$

Konsentrasjon i melk må måles

0,15 l/kg er barnets estimerte melkeinntak per døgn