



Bachelorgradsoppgave

Reseptfri legemiddelbehandling av
gravide og ammende

- hvordan er anbefalingene for bruk?

OTC-drugs used during pregnancy and
lactation

- what are the recommendations?

Marit Nilsen Holte

FAD310

Bachelorgradsoppgave Farmasi deltid

Avdeling for helsefag
Høgskolen i Nord-Trøndelag - 2015



Innhold

1. INNLEDNING	1
1.1. Bakgrunn for valg av oppgave.....	1
1.2. Presentasjon av problemstillingen	2
1.3. Avgrensning og presisering av problemstillingen.....	3
2. METODE	4
2.1. Beskrivelse av metoden	4
2.2. Metode- og kildekritikk.....	7
3. TEORI	8
3.1. Svangerskap	8
3.1.1. Den gravide kvinnen	9
3.1.2. Fosterutvikling og teratogen påvirkning av legemidler	9
3.1.3. Placenta	11
3.1.4. Bruk av legemidler under svangerskapet og behov for informasjon.....	12
3.2. Amming og morsmelk.....	12
3.2.1. Legemiddelkonsentrasjon i morsmelk	13
3.2.2. Spesielle utfordringer hos nyfødte	14
3.3. Refluks og allergisymptomer	15
3.3.1. Symptomer og behandling av refluks.....	15
3.3.2. Symptomer og behandling av allergi	17
3.4. Aktuelle oppslagsverk	21

3.4.1.	Felleskatalogen	21
3.4.2.	Preparatomtale godkjent av Statens legemiddelverk.....	22
3.4.3.	Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell	23
3.4.4.	RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre).....	24
4.	RESULTATER OG DISKUSJON	25
4.1.	Anbefaling for behandling av refluksplager.....	26
4.2.	Anbefaling for behandling av allergisymptomer	32
4.3.	Vurdering av oppslagsverkene	39
5.	KONKLUSJON.....	41
	Litteratur	42

ANTALL ORD: 10 980

1. INNLEDNING

1.1. Bakgrunn for valg av oppgave

Hvert år fødes det rundt 60.000 barn i Norge (1). Det vil si at det er omtrent like mange kvinner som er gravide hvert år, da noen av kvinnene føder flerlinger. En stor andel av disse kvinnene velger å amme sitt barn. Bruken av legemidler blant gravide og ammende er vanlig, og en spørreundersøkelse fra 2011-2012 viste at rundt 70 % av norske gravide brukte minst ett reseptfritt legemiddel under svangerskapet (2).

Refluksplager, slik som sure oppstøt eller halsbrann, oppleves av mange gravide, og kan ofte bli så plagsomt at det trengs behandling med legemidler. Det er særlig utover i svangerskapet når magen vokser seg større at disse plagene blir mest uttalte (2). Hormonelle endringer i svangerskapet kan gi allergiske symptomer, eller en forverring av allerede allergiske symptomer, og behandling med antiallergika kan være nødvendig (3). På apoteket kommer det stadig gravide eller ammende for å handle reseptfrie legemidler mot disse plagene, og det kan oppleves mye usikkerhet rundt anbefalingene for bruk. Et fåtall legemidler, både reseptbelagte og reseptfrie, er fastslått å være trygge under svangerskapet. Gravide kvinner anbefales å bruke så få legemidler som mulig, særlig i første trimester, hvor risikoen for fosterskader ved bruk av teratogene (fosterskadelige) legemidler er størst (4).

Gravide og ammende er ofte svært interessert i informasjon vedrørende legemiddelbruk da de har både seg selv og fosteret, eller spedbarnet, å tenke på. Det har blitt en trend i å søke etter råd og anbefalinger på internett, og da ofte i ulike forum. Her er mange forskjellige gravid- og nyfødtdforum tilgjengelig, og dertil mange ulike svar og meninger. Gravide og ammende har derfor mange ganger tatt et legemiddelvalg for behandling av plagene før de ankommer apoteket. En spørreundersøkelse foretatt i 2011-2012 viste at 46 % av norske gravide hadde et behov for informasjon om legemiddelbruk under svangerskapet. De vanligste informasjonskildene blant gravide i Norge var i følge undersøkelsen lege (74 %), internett (49 %) og farmasøyt (37 %) (5). Dette viser stor tiltro til farmasøyter på apoteket, og farmasøyten har her et ansvar for å informere og sikre rett legemiddel til kunden. Det er viktig at farmasøyten har en faglig begrunnelse for det legemidlet som blir anbefalt, og at hun vet

hvilke oppslagsverk som er mest nyttige å benytte seg av. Apotekansatte skal veilede og sikre tilstrekkelig og riktig informasjon om bruk av legemidler til kundene (6).

Ulike oppslagsverk kan benyttes dersom det er tvil om tryggheten ved legemiddelbruk under graviditet og amming. I løpet av mine tre år som farmasistudent i apoteket har jeg observert Felleskatalogen som hyppig brukt oppslagskilde under ekspedering, da den er lett tilgjengelig på internett og godt kjent for apotekpersonalet. Felleskatalogen er en samling av legemiddelindustriens informasjon om de ulike preparatene som har markedsføringstillatelse i Norge, og ansees som reklame. Her er det legemiddelprodusentene selv som bestemmer hvilken informasjon som blir tatt med i samsvar med godkjent preparatomtale (SPC (summary of product characteristics)) godkjent av Statens legemiddelverk (7). Når det undersøkes hos produsentuavhengige kilder, slik som RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre) og Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, kommer det ofte frem flere og andre opplysninger som kanskje kunne kommet den gravide og ammende til nytte. Det som særlig sees går igjen av anbefalinger i Felleskatalogen og SPC er at det finnes begrensede data for bruk hos gravide og ammende, og at legemidlet dermed frarådes brukt. Det kan sees en tendens i de andre oppslagsverkene at det er lagt mer vekt på kliniske studier for anbefalingene, og som av og til går på tvers av anbefalingene gitt i Felleskatalogen.

1.2. Presentasjon av problemstillingen

I denne bacheloroppgaven er det valgt problemstillingen

Hvordan beskriver Felleskatalogen anbefalingene ved bruk av reseptfrie legemidler mot allergi og refluksplager til gravide og ammende, i forhold til andre aktuelle oppslagsverk?

Det er lagt vekt på å sammenligne de anbefalingene Felleskatalogen, preparatomtale (SPC), RELIS og Legemiddelhåndboka gir til gravide og ammende ved bruk av legemidler mot refluksplager og allergisymptomer. Det finnes mye litteratur som omhandler legemidler til gravide og ammende, og de ulike anbefalingene i de undersøkte oppslagsverkene er noe tvetydige.

1.3. Avgrensning og presisering av problemstillingen

Mange gravide og ammende har behov for behandling med reseptfrie legemidler. Det kan være behandling for smerter, mot tett nese, forstoppelse, hemoroider samt refluks og allergi. I denne oppgaven er det valgt legemiddelbehandling mot refluksplager og allergi på grunn av ulikheter i anbefalinger fra de valgte oppslagverk, og fordi mulighetene for reseptfri legemiddelbehandling er mange. Jeg har og valgt disse to plagene på grunn av egen interesse og med et ønske om økt kunnskap på dette området.

Det er tatt utgangspunkt i at den gravide eller ammende frivillig oppsøker et apotek for egenbehandling av plagene allergi og refluks for akutt og kortvarig behandling. Eventuelle anbefalinger fra lege eller tidligere bruk hos kunden er ikke tatt hensyn til. Med akutt bruk menes det her at plagene ikke er kontinuerlige, men oppstår brått og sporadisk. Dersom plagene blir kroniske eller ikke bedres ved bruk av reseptfrie legemidler, forventes det at lege blir kontaktet og riktig legemiddel blir forskrevet.

Aktuelle legemidler i denne oppgaven er avgrenset til reseptfrie legemidler som selges i selvvalget i norske apotek. Det er virkestoffene i legemidlene som er vurdert, da det finnes ulike handelsnavn på preparatene i de ulike apotekkjedene. Det skilles heller ikke mellom original og generika, da det er de samme anbefalingene som gjelder for gravide og ammende for begge alternativene.

Ved allergi menes her pollenallergi da det er indikasjonen for reseptfri allergibehandling. Det finnes to ulike nesenspray i legemiddelgruppen glukokortikoider som benyttes til behandling av pollenallergi, men på grunn av begrenset omfang på oppgaven er glukokortikoider utelatt. Antiallergika (antihistaminer og kromoglikat) er vektlagt, da det forekommer ulike anbefalinger for gravide og ammende angående disse legemidlene. Noen gravide opplever plager som kløe og kvalme under graviditeten og velger å behandle dette med antihistaminer (8). Dette er heller ikke med i oppgavens omfang.

Anbefalingene fra de oppslagsverkene som antas hyppigst brukt i Norge er sammenlignet. Disse anses som mest relevante i forhold til norske apotek og de retningslinjene som gjelder her. Det er mye forskning på dette temaet for øvrig i verden og mye litteratur tilgjengelig.

Oppgavens omfang er reseptfrie legemidler som selges i norske apotek, slik at både legemidler og indikasjoner kan være ulik i forhold til andre land. I Sverige er det en nettjeneste, Janusinfo.se, som inneholder mange artikler og veiledninger for gravide og ammende. Men ut i fra begrensningene i denne oppgaven er ikke dette nettstedet vurdert ytterligere.

2. METODE

I denne oppgaven er det valgt å gjøre en litteraturgjennomgang av artikler og andre relevante kilder som er tilgjengelig. Litteraturstudie som metode er en systematisk gjennomgang av allerede eksisterende litteratur som omhandler den aktuelle problemstillingen (9). Det er i tillegg valgt å bruke den kvalitative metoden ved å sammenligne anbefalingene til de gravide og ammende beskrevet i de valgte oppslagsverkene Felleskatalogen, SPC, RELIS og Legemiddelhåndboka. En kvalitativ metode redegjør for erfaringer og meninger som ikke lar seg tallfeste (9). Man tenker da at teratogene effekter og bivirkninger her er en kvalitativ beskrivelse av legemiddelbruken hos gravide og ammende.

2.1. Beskrivelse av metoden

De fire valgte oppslagsverkene er i hovedsak studert i denne oppgaven, og resultatene baserer seg på anbefalingene fra disse kildene. Det er valgt å bruke nettutgaven av Felleskatalogen da den er lett tilgjengelig og enkel å søke i. Siste godkjente preparatomtale (SPC) for de ulike legemidlene er lastet ned fra Statens legemiddelverk sine nettsider. I tillegg er nettsidene til RELIS hyppig benyttet, samt papirutgaven av Legemiddelhåndboka. I disse oppslagsverkene er de ulike virkestoffene brukt som søkeord, i tillegg til *gravide*, *ammende*, *allergi*, *refluks* og *anbefalinger gravide og ammende*.

Relevante fagbøker er benyttet til teoridelen, i tillegg til søk etter aktuell litteratur gjennom ulike nettdatabaser, hovedsakelig PubMed. Det er brukt søkeordene *pregnancy*, *drug use*, *antihistamines*, *allergic rhinitis*, *teratogenicity*, *gastroesophageal reflux* i ulike kombinasjoner. Mange av disse artiklene omhandler ammende i tillegg til gravide. Det er også foretatt søk på ordene *lactation*, *breastfeeding*, *drug use*, *antihistamine* for å finne artikler

som spesifikt omhandler ammende og legemiddelbruk. Funnet litteratur er brukt for å forklare teori, samt for å belyse ulik forskning som ligger bak anbefalingene fra de valgte oppslagsverkene. Resultatene for søk i PubMed er vist i tabell 1.

Foruten søk i PubMed er det søkt etter artikler på nettsidene til Norsk Farmaceutisk tidsskrift og Tidsskrift for Den norske legeforening med søkeordene *graviditet, amming, refluks, allergi og informasjonskilder*. ”Snøballmetoden” er også benyttet ved å se på litteraturlisten til artiklene. For aktuelle artikler eller studier funnet her er det foretatt videre søk i PubMed og på Google Scholar, med ulikt hell. Helsedirektoratets nettsider er brukt for å finne gjeldende nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsomsorg og for spedbarnsnæring.

Tabell 1: Søkeord og begrensninger med antall treff for søk utført i PubMed

Søkeord	Dato for søk	Antall treff	Kombinasjoner	Dato for søk	Antall treff	Begrensninger	Antall treff	Relevante artikler
Pregnancy	13.02.15 19.03.15	789 538 790 806	AND <i>drug use</i>	13.02.15	151 821	Free full text Last 5 years	6 978	For stort omfang
			AND <i>antihistamines</i>	13.02.15	1 703		39	2-3
			AND <i>drug use</i> AND <i>antihistamines</i>	13.02.15	1 242		27	3-4
			AND <i>allergic rhinitis</i>	19.03.15	360		63	3
			AND <i>teratogenicity</i>	22.02.15	3 308		136	2-3
			AND <i>gastroesophageal reflux</i>	22.02.15	312		16	3
			Lactation	24.02.15	74 856		AND <i>breastfeeding</i>	24.02.15
AND <i>breastfeeding</i> AND <i>drug use</i>	24.02.15	3 906				265	2	
AND <i>breastfeeding</i> AND <i>antihistamine</i>	24.02.15	69				2	2	

2.2. Metode- og kildekritikk

Ved å bruke litteraturstudium som metode for å besvare problemstillingen er det funnet en stor mengde publisert litteratur som omhandler temaet. På internett finnes det ubegrensede muligheter som gir rask tilgang på relevant kunnskap. Ved å benytte ulike søkemotorer har det blitt funnet flere interessante artikler som omhandler samme tema, men vinklet på ulike måter. Dette har vært nyttig, særlig i forbindelse med diskusjonen rundt de ulike oppslagsverkenes anbefalinger, og for å belyse flere sider ved disse.

Den store mengden tilgjengelig litteratur kan også være en svakhet ved denne typen studium. Det kan være vanskelig å få god nok oversikt, og det er viktig å bruke relevante søkeord og begrensninger. På grunn av begrenset erfaring og vanskelige faguttrykk kan viktige resultater ha blitt oversett i søkene.

Det er valgt å begrense litteratursøket i PubMed til å gjelde kostnadsfri full tekst og artikler fra de siste 5 år. Det er stadig ny forskning på legemiddelbruk hos gravide og ammende, og for å få de nyeste artiklene er det valgt å se på de siste fem årenes resultater. Sammendraget har blitt lest først ved interessante titler på artiklene og dersom det vekket videre nysgjerrighet, har hele artikkelen blitt studert. Dette har ført til at mange av artiklene er valgt å se bort i fra da de ikke var relevante for problemstillingen, eller de var for omfattende og spesifikke. Ved å velge kostnadsfri full tekst kan nyttige og relevante artikler ha blitt valgt bort.

Flere av artiklene benyttet i oppgaven er primærstudier, også kalt originalartikler, hvor ny forskning presenteres for første gang. Det er og brukt flere sekundærstudier som samler og oppsummerer resultater fra tidligere studier og presenterer funnene i oversiktsartikler og metaanalyser. Primær- og sekundærstudier ansees som av høy kvalitet og det stilles strenge krav til denne typen artikler (9).

Artiklene som er brukt i oppgaven er fagfellevurdert, og de er vurdert ut i fra troverdighet, objektivitet, nøyaktighet og egnethet (sjekklisten TONE). Ved å bruke denne sjekklisten kan man vurdere gyldigheten og nivået på kildene. Det er viktig at artiklene er skrevet av personer

med medisinsk bakgrunn (lege, farmasøyt) og at det er henvist til andre relevante kilder underveis i artikkelen. Dette bidrar til seriøsitet og egnethet. Noen av primærartiklene er brukt i sekundærartiklene, og dette øker deres relevans og troverdighet. Artiklene som er brukt i oppgaven er alle publisert i vitenskapelige tidsskrift, noe som øker troverdigheten ytterligere. En ulempe ved bruk av sekundærartikler kan være at forfatterens egne meninger og vurderinger er tatt inn i artikkelen og preger denne. Det kan dermed være vanskelig å skille primærartikler brukt i artikkelen mot forfatterens egne holdninger.

Fagbøker brukt for å skrive om aktuell teori er hentet fra bøker benyttet i Farmasiutdanningen ved Høgskolen i Nord-Trøndelag. Disse bøkene er av høy kvalitet og ansees som svært relevante. Det er forsøkt å bruke de siste utgavene av bøkene for å få den nyeste publiserte og oppdaterte kunnskapen.

I tillegg til litteraturstudium hadde det kunnet vært svært interessant å foreta en spørreundersøkelse for å se på hvilke informasjonskilder farmasøytter i apoteket bruker i dag, og hvorfor. Men på grunn av tidsperspektiv og omfang av oppgaven er det valgt å se på allerede publisert litteratur. Det har ikke oppstått noen etiske konflikter i den valgte litteraturen da alt er tidligere publisert og offentlig tilgjengelig, og etiske vurderinger da antas allerede tatt. Oppgaven inneholder ingen sensitive opplysninger det må tas hensyn til.

3. TEORI

3.1. Svangerskap

Et svangerskap kan være en utfordring for mange. Dersom den gravide trenger behandling med legemidler under svangerskapet er det mange forhold man må tenke på, og utfordringene kan bli større. En eventuell behandling med legemidler må være gjennomtenkt, og risikoen til både mor og foster må vurderes. Ved legemiddelbruk bør det behandles i lavest mulig dose over kortest mulig tid. Noen sykdommer krever kontinuerlig legemiddelbehandling, og i disse tilfellene må det vurderes om risikoen for mors helse innvirker mer på fosterutviklingen enn eventuelle skadelige virkninger av legemidlene (10).

3.1.1. Den gravide kvinnen

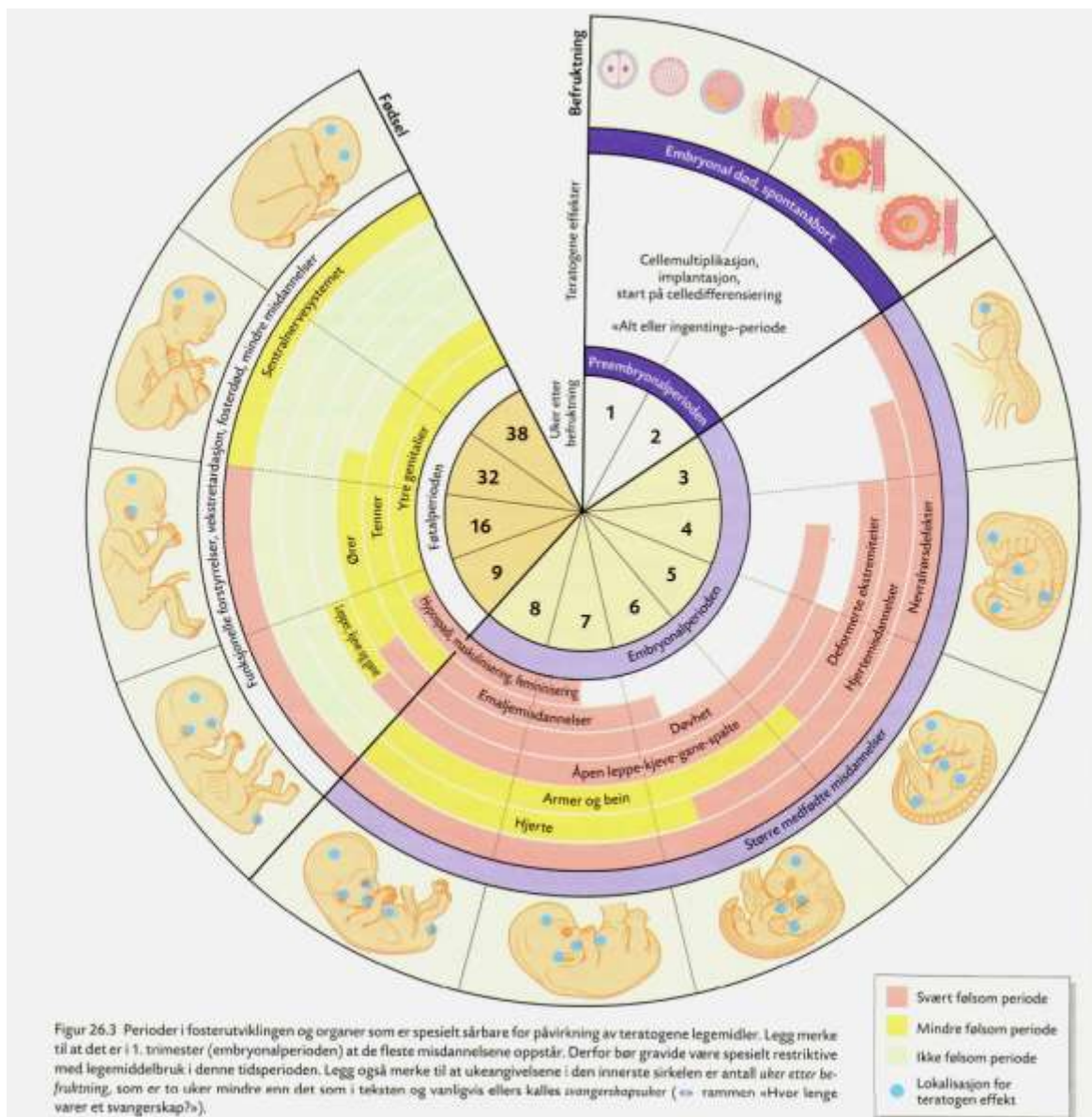
Under et svangerskap skjer det flere fysiologiske forandringer hos den gravide som kan endre farmakokinetikken for enkelte legemidler. Det betyr hvordan kroppen bearbeider legemidlet med tanke på absorpsjon, distribusjon, nedbrytning og eliminasjon av virkestoffet. Dette kan gjøre det nødvendig å endre dosering eller seponere et legemiddel (10,11).

Nyregjennomblødningen og væskevolumet i kroppen til den gravide øker gjennom svangerskapet. Den glomerulære filtrasjonen i nyrene øker til nesten det dobbelte slik at vannløselige legemidler elimineres raskere, og dosen må i enkelte tilfeller økes for å gi tilstrekkelig effekt. I leveren vil enzymaktiviteten øke og det kan få betydning for metabolismen til ulike legemidler (10). Under svangerskapet faller konsentrasjonen av albumin i plasma, og dette kan få konsekvenser for legemidler som i høy grad bindes til dette proteinet. Disse legemidlene vil bindes i mindre grad til albumin og totalkonsentrasjonen i serum faller (12).

3.1.2. Fosterutvikling og teratogen påvirkning av legemidler

De to første ukene etter konsepsjon (befruktning) kalles preembryonalperioden. Dersom den gravide utsettes for et teratogent (fosterskadelig) legemiddel i denne tiden vil det mest sannsynlig føre til fosterdød og abort (10). Fra uke 3 til uke 11 etter konsepsjonen, embryonalperioden, dannes grunnlaget for organene (organogenesen). Påvirkning av teratogene legemidler i disse ukene av svangerskapet kan føre til manglende utvikling av ekstremiteter (hender og føtter). Det kan også føre til ulike strukturelle misdannelser, for eksempel av hjertet, nevralrørsdefekter, dårlig utvikling av sentralnervesystemet og åpen leppe-kjeve-gane-spalte (10,13). Dette er kritiske uker for fosterutviklingen, og risikoen for misdannelser er størst under organogenesen (11).

Figur 1 viser en oversikt over sårbare perioder i fosterutviklingen. Det er tydelig at påvirkning av teratogene legemidler fører til størst risiko for misdannelser frem til uke 8 etter konsepsjon (13). Det anbefales fra Helsedirektoratet å være restriktive med legemiddelbruk hos gravide, spesielt i de første 13 ukene av svangerskapet (første trimester). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (4).

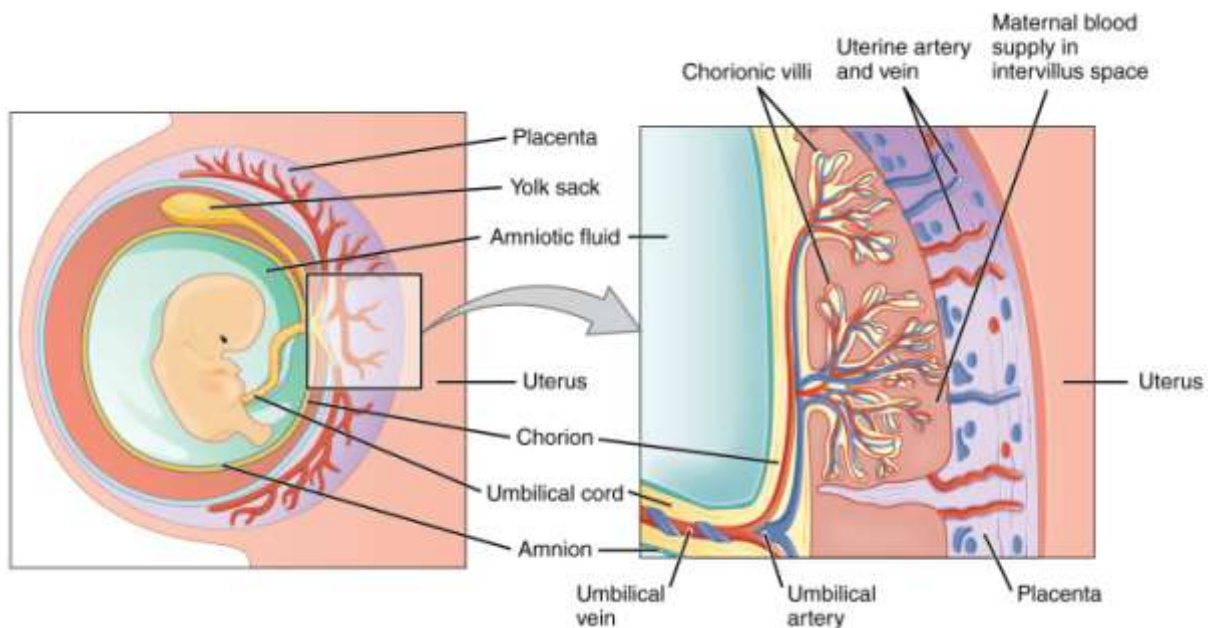


Figur 1. Sårbare perioder i fosterutviklingen (13).

I føtalperioden, fra uke 12 etter konsepsjonen og ut svangerskapet (andre og tredje trimester), dominerer modning og vekst av fosteret. Legemidler har sjeldnere påvirkning i denne perioden, men langvarig bruk av teratogene legemidler kan føre til skade på fosteret (13). Fostervekst kan hemmes i denne perioden på grunn av utilfredsstillende ernæring av fosteret. Det kan skyldes dårlig blodgjennomstrømming i placenta, svangerskapskvalme, sykdom eller dårlig kosthold hos mor. Veksthemming kan gi barnet plager etter fødselen. Bruk av teratogene legemidler etter første trimester kan også føre til funksjonelle skader ved at modningen av organenes funksjoner forstyrres (10).

3.1.3. Placenta

Placenta (morkaken) består av to separate sirkulasjonssystemer hvor henholdsvis mors og fosterets blod sirkulerer. Her foregår stoffutvekslingen hovedsakelig som passiv diffusjon ved koriontottene. Vann, elektrolytter, oksygen og andre næringsstoffer diffunderer fra mor og til fosteret, mens CO₂ og andre avfallsstoffer transporteres den andre veien (12). Lipofile stoffer diffunderer raskt via koriontottene, mens hydrofile molekyler trenger lengre tid på å transporteres gjennom barrieren. Fosteret er derfor mest utsatt for lipofile legemidler. For hydrofile legemidler er det avgjørende hvor lenge de sirkulerer i blodet, og hvor raskt legemidlene metaboliseres og skilles ut gjennom nyrene og urinen (11). Figur 2 viser et tverrsnitt av placenta og uterus (livmor).



Figur 2. Tverrsnitt av placenta og uterus. Stoffutvekslingen foregår i koriontottene (chorionic villi). Barnets blod og mors blod er aldri i kontakt med hverandre (12).

Kilde bilde: Wikimedia (14)

3.1.4. Bruk av legemidler under svangerskapet og behov for informasjon

En internasjonal spørreundersøkelse fra 2011-2012 undersøkte bruken av legemidler under svangerskap for kvinner i Europa, Nord- og Sør-Amerika og Australia. Studien viste at rundt 70 % av norske kvinner brukte minst ett reseptfritt legemiddel under svangerskapet (beskrevet som "over-the-counter" (OTC) i artikkelen). Bruken av reseptfrie legemidler mot refluksplager var blant annet registrert. I Nord-Europa brukte rundt 31 % av de gravide legemidler mot disse symptomene. Bare bruk av smertestillende (for eksempel paracetamol) var hyppigere brukt (63 %). Det tredje mest brukte OTC-legemiddelet var nesenspray mot tett nese (19 %) (2).

Den samme spørreundersøkelsen studerte også behovet for informasjon om bruk av legemidler under svangerskap. Dette er publisert i en annen artikkel og den viste et stort behov for denne typen tjeneste blant de gravide og ammende. Hele 46 % av norske gravide hadde et behov for informasjon om legemiddelbruk under svangerskapet. Undersøkelsen viste at lege og internett var hyppigst brukt som informasjonskilde (henholdsvis 74 og 49 % av de spurte), mens informasjon fra farmasøyt og pakningsvedlegg var like mye brukt (37 %) (5).

En norsk spørreundersøkelse fra 2003 undersøkte hvilke kilder farmasøytter ved apotek i Midt-Norge benyttet seg mest av. Over 66 % av de spurte benyttet seg av Felleskatalogen flere ganger hver dag. Legemiddelhåndboka og RELIS var sjeldnere benyttet, og heller ikke daglig (15).

3.2. Amming og morsmelk

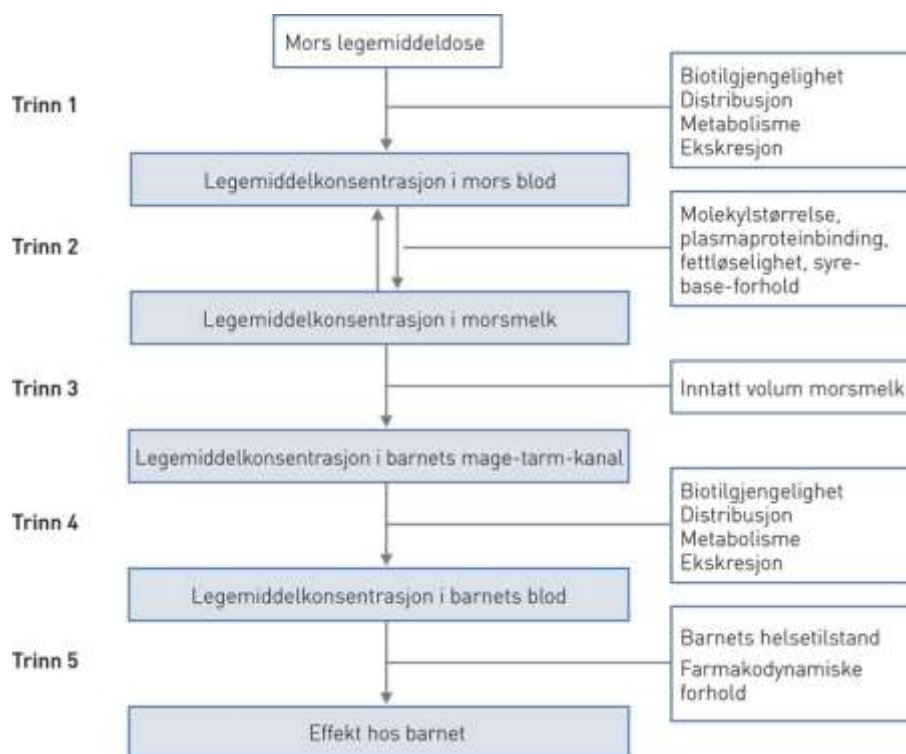
De fleste velger å amme sitt barn etter fødselen (16). Morsmelk anbefales som eneste næring hos spedbarn frem til de er seks måneder, for så å være et tillegg til fast føde ut første leveår. Morsmelken inneholder nyttige næringsstoffer som er nødvendige for spedbarnet, og er tilpasset dets vekst og utvikling. Morsmelken bidrar blant annet til modning av tynntarmen, og inneholder enzymer som er viktige for absorpsjonen av fettstoffer i tarmen. I tillegg inneholder morsmelken viktige immunglobuliner (antistoffer) som kan beskytte spedbarnet mot infeksjoner. Morsmelken består hovedsakelig av vann, laktose, fett og proteiner (17).

Det kan være behov for behandling av allergiske symptomer og refluksproblemer også etter at kvinnen er ferdig med svangerskapet, og hun har begynt å amme. Ved bruk av legemidler under amming er som regel fordelene av morsmelk større enn risikoen for bivirkninger eller annen farmakologisk effekt hos barnet (11).

3.2.1. Legemiddelkonsentrasjon i morsmelk

Ved peroralt legemiddelintak hos den ammende må virkestoffet først tas opp systemisk for å gi en tilstrekkelig plasmakonsentrasjon og effekt hos kvinnen. Deretter er det flere forhold som spiller inn for i hvilken grad konsentrasjonen av legemidlet gjenfinnes i morsmelken. Virkestoffet diffunderer fra plasma og over til morsmelk, og er blant annet avhengig av lipidløselighet, surhetsgrad, molekylstørrelse og plasmaproteinbinding. Legemidler passerer epitelcellelaget mellom blod og morsmelk ved passiv diffusjon, hvor legemidler med høy konsentrasjon diffunderer til den siden hvor det er lavere konsentrasjon. Legemidler som har lav molekylvekt, er lipidløselige og liten grad av plasmabinding, diffunderer i størst grad over til morsmelken. Lokal behandling med legemidler (nesespray og øyedråper) passerer i liten grad over til plasma, og gjenfinnes sjelden i morsmelken. Brystet fungerer som et fordelingsrom, og legemidler i morsmelken vil etter en tid diffundere tilbake til mors blod og elimineres ut av kroppen (13,18).

Etter amming vil morsmelken med legemiddel passere gjennom barnets mage-tarm-kanal, før det tas opp systemisk hos barnet og gjenfinnes i barnets plasma. Dersom legemidlet når virkestedet i tilstrekkelig mengde hos barnet, vil det gi en farmakologisk effekt. På grunn av alle barrierene virkestoffet må overkomme, er det kun en liten del som når barnet, se figur 3. De fleste legemidler kan derfor gis til ammende. Ved å utsette ammetidspunktet til et tidspunkt der legemiddelkonsentrasjonen i plasma til mor er lav, minskes risikoen for overføring av legemiddel ved amming (11,18).



Figur 3: Ulike trinn for et legemiddel fra mor til barn ved amming (18).

3.2.2. Spesielle utfordringer hos nyfødte

Nyrefunksjonen hos nyfødte er ikke fullt utviklet ved fødselen. Denne modningen skjer i løpet av barnets seks første levemåneder. Nyrefunksjonen er viktig blant annet for eliminasjonen av hydrofile legemidler. Nedsatt nyrefunksjon fører til økt halveringstid til et legemiddel, og tiden det tar for legemidlet å elimineres fra kroppen øker da tilsvarende (10).

Nyfødte har en større andel vann i kroppen enn barn over 1 år og voksne, med omtrent 80 % hos nyfødte mot 60 % hos voksne. Premature kan ha en enda større andel vann i kroppen og mindre fettandel (19). Hydrofile legemidler overført via morsmelk til det nyfødte barnet vil dermed få et økt distribusjonsvolum. I tillegg er enzymaktiviteten til leveren lite utviklet ved fødselen. Dette fører til nedsatt metabolisering og eliminasjon av legemidler gjennom leveren hos nyfødte, og særlig hos premature (10,18).

3.3. Refluks og allergisymptomer

3.3.1. Symptomer og behandling av refluks

Etter hvert som fosteret vokser utover i svangerskapet, kan mange gravide oppleve å bli plaget av refluksproblemer, som halsbrann og sure oppstøt. Dette skyldes blant annet økt trykk i bukhulen, hvorpå sfinkteren (lukkemuskelen) mellom ventrikkelen og øsofagus (spiserøret) blir svekket. Den delen av sfinkteren som til vanlig ligger i bukhulen, blir flyttet over til brysthulesiden av mellomgulvet. Det lave trykket her fører til svekkelse av sfinkterens lukkemekanisme, og dermed kan det sure ventrikkelinholdet (primært saltsyre og pepsin) lettere strømme tilbake til øsofagus og gi ubehag. Dette kalles gastroøsofageal refluks sykdom (GØRS), og kan i noen tilfeller føre til inflammasjon i øsofagus som ubehandlet over tid kan gi stenose (forsnevring) (12,20). Økt produksjon av progesteron og østrogen i svangerskapet kan også føre til dårlig lukking av sfinkteren, og gravide er på denne måten mer utsatt for refluks symptomer (21,22).

Refluksproblemer er en svært vanlig svangerskapsrelater plaget. Studier har vist at så mange som 80 % av de gravide sliter med disse plagene (22). Apoteket bør i første omgang gi råd og veiledning om ikke-medikamentelle tiltak som den gravide kan bedre sine plager med (4). Det kan blant annet være å unngå store og sene kveldsmåltider, begrense inntaket av kaffe og sjokolade, utsette fysisk aktivitet til 1-2 timer etter matinntak og heve hodeenden på sengen. Dersom de generelle kosthold- og livsstilsrådene ikke gir god nok lindring, kan legemidler forsøkes (11,22).

Behandling av refluksplager

Gastroøsofageal refluks sykdom kan behandles med alginater og antacida (antirefluksmidler), histamin H₂-antagonister (syrenøytraliserende) og protonpumpehemmere (syresekresjonsreducerende) (11). H₂-antagonister og protonpumpehemmere har tidligere vært omdiskutert ved behandling hos gravide og ammende, hvor ikke-medikamentell behandling sammen med antirefluksmidler har blitt foreslått. Dette fordi protonpumpehemmere har vist seg teratogene i dyreforsøk (21). Nyere forskning viser at protonpumpehemmere har liten teratogen effekt, og sammen med H₂-antagonister nå ansees som trygge under svangerskap og amming. Det er imidlertid anbefalt at protonpumpehemmere brukes så sent i svangerskapet

som mulig, og helst unngås i første trimester (11,22-23). En dansk kohort studie fra 1996-2008 undersøkte bruk av protonpumpehemmere i første trimester og risiko for forekomst av fosterskader. Studien konkluderte med at risikoen for fosterskader ikke var økt, og at protonpumpehemmere derfor kunne brukes under første trimester (24). Aktuelle legemidler mot refluksplager som selges reseptfritt i norske apotek er vist i tabell 2.

Alginater

Alginater fins som tyggetabletter eller mikstur, og er en kombinasjon av natriumalginat, eller alginsyre, og antacida tilsatt karbonat eller hydroksid. Når alginater tygges og blandes med spytt og vann i munnen, vil det dannes en viskøs gel som legger seg som et lokk øverst i ventrikkelen og hindrer surt innhold i å komme opp i øsofagus. Preparatet tas etter måltid, skal tygges godt og har en raskt inntreffende, men kortvarig, effekt. Alginater har en god effekt ved lette besvær, men vanligvis ikke tilstrekkelig effekt ved mer uttalte plager (11,20).

Antacida

Antacida nøytraliserer saltsyren i ventrikkelen ved å hemme aktiviteten til proteinnedbrytende enzymer og danne vannløselige salter (12). Antacida inneholder magnesium- og aluminiumforbindelser eller kalsiumkarbonatforbindelser, og saltene bidrar til pH-økning i ventrikkelen. Når pH øker fører det til at pepsin får dårligere virkning og det blir mindre sekresjon av saltsyre. Antacida har lav absorpsjon og virkningen lokalt i ventrikkelen ansees som høy. Legemidlene skal tas en time etter måltid eller ved behov, og tygges godt. Effekten varer i forholdsvis kort tid (11,25).

Histamin H₂-antagonister

Histamin H₂-antagonister konkurrerer kompetitivt med histamin om binding til H₂-reseptorer i ventrikkelen. Ved å blokkere H₂-reseptoren nedsettes aktivering av adenylatsyklase og fører til redusert aktivitet av proteinkinase. Dette resulterer i mindre stimuli på protonpumpen, som betyr mindre sekresjon av H⁺ inn i ventrikkellumen og dermed redusert syrebelastning i ventrikkelen (20). Histamin H₂-antagonister absorberes hurtig (15-30 minutter) og har en virketid på omtrent 12 timer. Anbefalt dosering er inntil 2 tabletter i døgnet (26,27).

Protonpumpehemmere

Protonpumpehemmere reduserer ventrikkelsaftens surhetsgrad ved å hemme hydrogen/kalium-ATPase i parietalcellene irreversibelt. Dette enzymsystemet kalles protonpumpen, og er siste ledd i sekresjonen av saltsyre til ventrikkellumen. Dermed øker pH i ventrikkelen og dette fører til økt gastrinproduksjon (20). Protonpumpehemmere absorberes hurtig og har lengre virketid i kroppen enn histamin H₂-antagonistene. Legemidlene skal doseres 1 gang daglig og svelges hele. Full effekt oppnås etter et par dagers behandling (28).

Tabell 2. Oversikt over reseptfrie legemidler mot refluksplager som selges i norske apotek (11)

Legemiddelgruppe	Virkestoff	Handelsnavn	Største reseptfrie pakningsstørrelse
Alginater	Natriumalginat/alginsyre	Gaviscon,	120 tabletter/1000 ml
	+ antacida	Galieve	48 tabletter/150 ml
Antacida	Magnesium- og aluminiumforbindelser	Novaluzid	100 tabletter
	Kalsiumkarbonat	Titralac	200 tabletter
H₂-antagonister	Ranitidin (75 mg)	Ranitidin, Zantac	20 tabletter
	Famotidin (10 mg)	Pepcid	24 tabletter
Protonpumpehemmere	Pantoprazol (20 mg)	Somac Control, Pantoloc Control	14 tabletter

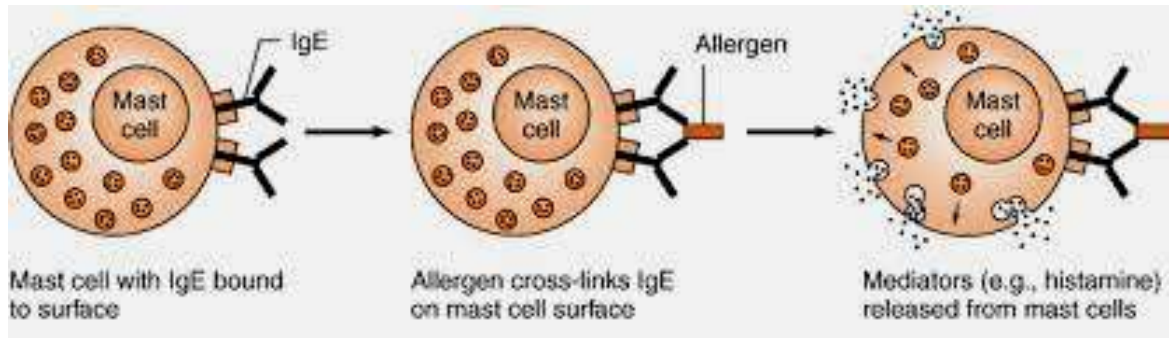
3.3.2. Symptomer og behandling av allergi

Allergi kan gi plager i blant annet nese og svelg (allergisk rhinitt) og i øyne (allergisk konjunktivitt). Symptomene kan være sesongbaserte, slik som fra pollenstøv vår og sommer, eller helårsbaserte, slik som dyreallergi og husstøvmidd. Indikasjon for reseptfri behandling er pollenallergi. Allergisk rhinitt kjennetegnes ved rennende eller tett nese, kløe i nese og svelg og nysing. Symptomer ved allergisk konjunktivitt er rennende og kløende øyne samt svie og rødhet i øynene. I tillegg til disse plagene kan allergi forårsake tretthet og uopplagthet. Allergiske symptomer kan behandles med antiallergika og glukokortikoider. Antihistaminer

(H₁-antagonister) er antiallergika som benyttes ofte. Det skilles mellom første- og andre generasjons antihistaminer, og antihistaminer til lokal bruk (11,20).

Allergisk reaksjon

Allergi utløst av pollen fra gress, bjørk, or og annet er en immunologisk hypersensitivitetsreaksjon av type I mellom IgE-antistoffer og allergener (antigener) i kroppen. Plasmaceller, som blir dannet når immunforsvarets B-lymfocytter blir eksponert for antigener, danner antistoffer som sirkulerer i blodbanen. Disse antistoffene kalles immunoglobuliner, og deles inn i fem klasser med forskjellige funksjoner. Ved hypersensitivitetsreaksjoner, som pollenallergi, danner plasmacellene mye immunoglobulin av type IgE. IgE binder til basofile granulocytter i blod og til mastceller i vev (20). Når et antigen binder seg til to og to av immunoglobulinene oppstår det en degranulering av cellen (se figur 4). Dette fører til frigjøring av inflammatoriske mediatorsubstanser, som blant annet histamin, prostaglandin, leukotrien og cytokinin, og kan forårsake allergiske symptomer. Et antigen som binder til IgE-immunoglobulin kalles et allergen (12,20).



Figur 4. Binding av et allergen til IgE fører til mediatorfrigjøring.

Kilde bilde: Biochemistry for medics (29)

Histaminfrigjøringen fra mastcellene og granulocytene fører til økt aktivering av spesifikke H₁-reseptorer ved at histamin binder seg. H₁-reseptorer finnes flere steder på kroppen, blant annet på glatt muskulatur og på endotelceller. H₁-reseptorer er G_q-koblete reseptorer, og binding av histamin til reseptoren setter i gang en kaskade i cellen som til slutt fører til økning i intracellulær kalsiumkonsentrasjon. Økning av kalsiumkonsentrasjon inne i cella forårsaker blant annet bronkokonstriksjon (sammentrekning av bronkiene) og vasodilatasjon (utvidelse

av blodårer). Dette kan føre til økt slimsekresjon i bronkiene og dermed vanskeligheter med ventilasjon. Dilatasjon av blodårer kan føre til lokalt ødem og blodtrykksfall. I huden kan stimuli av histamin på sensoriske nerveender gi kløe og urticaria (hudutslett). Alle disse reaksjonene skjer straks allergenet binder seg til IgE-iummunoglobulinene, og kalles straks-allergier (12,30).

Behandling av allergiplager

Ved lette allergiplager kan symptomene behandles reseptfritt med tableter, nesenspray og øyedråper. Type I-reaksjoner frigjør store mengder histamin, og antiallergika demper denne typen reaksjon (20). Histamin H₁-reseptorantagonister (antihistaminer) blokkerer reseptorsettet på den Gq-koblede H₁-reseptoren, slik at histamin utløst på grunn av en allergisk reaksjon, ikke kan binde seg til reseptoren. Ved at histamin ikke kan binde seg til reseptoren, vil ikke de intracellulære forandringene utløses, og kalsiumkonsentrasjonen inne i cella øker dermed ikke. På grunn av blokkering av histaminreseptoren fører dette til bronkodilatasjon og vasokonstriksjon, og de allergiske symptomene bedres (12,30).

Behandling av gravide og ammende med legemidler mot pollenallergi kan være vanskelig. Mange gravide kan oppleve allergisymptomer som gravid, og plagene kan være mer uttalte på grunn av blant annet hormonelle endringer i kroppen (31). Det er ofte mangelfull dokumentasjon på effekter hos denne brukergruppen. En del av legemidlene kan ha vist seg å være teratogene i dyreforsøk. På grunn av dette kan det være etisk vanskelig å studere hvordan legemidlene virker på mennesker, og da særlig gravide og ammende. Det er førstegenerasjons antihistaminer som er mest studert, og de generelle rådene tidligere har vært at gravide helst skal benytte denne typen allergimedisin ved symptomer (11,31). Nyere studier har vist at andregenerasjons perorale antihistaminer nå også i større grad kan benyttes (32-35).

Systemisk behandling

Førstegenerasjons antihistaminer er fettløselige og passerer lett blod-hjerne-barrieren. Legemidlene har sedative egenskaper (gir trøtthet), samt en del antikolinerge bivirkninger, slik som munntørrhet. Noen førstegenerasjons antihistaminer gir i tillegg god effekt ved kvalme. Ingen av disse legemidlene selges reseptfritt med indikasjon pollenallergi, og er derfor ikke mer beskrevet i denne oppgaven (11).

Andre generasjons systemiske antihistaminer har langt mindre uttalte sedative bivirkninger enn førstegenerasjons antihistaminer på grunn av mer hydrofile egenskaper. I tillegg har legemidlene lavere affinitet til muskarinreseptorer, slik at færre antikolinerge bivirkninger oppleves. Andre generasjons antihistaminer foretrekkes nå i høy grad som førstevalg ved allergiske plager. Legemidlene doseres vanligvis 1-2 ganger daglig og absorberer raskt i kroppen. Det er fire ulike virkestoff som selges i reseptfrie pakninger på apoteket, se tabell 3. I tillegg til første- og andre generasjons antihistaminer fins det en tredje gruppe, tredje generasjons histaminer, på markedet. Disse er ikke med i denne oppgavens omfang (11).

Lokal behandling

De ulike legemidlene med navn på virkestoff og handelsnavn er vist i tabell 3. Ved lokal bruk av antihistaminer mot allergisymptomer er det øyedråper og nesenspray som benyttes. Disse legemidlene stopper kløe og renning fra øyne og nese, samt nysing og irritasjon. Det er to virkestoff i gruppen antihistaminer som selges i reseptfrie pakningsstørrelser, levokabastin og ketotifen. Et kombinasjonspreparat, antazolin-tetryzolin, selges også reseptfritt mot pollenallergi. I dette legemidlet er virkestoffet antazolin en selektiv histamin H₁-reseptorantagonist og tetryzolin er et adrenergikum. Dette preparatet reduserer ødemer og rødhet ved allergisk konjunktivitt i tillegg til en karsammentrekkende effekt. Lokale antihistaminer har ingen systemisk effekt eller sedative egenskaper. De er effektive mot lokale symptomer som nysing, kløe i øyne og nese samt renning fra nesen. Det anbefales å skylle nese og øyne med saltvann før nesenspray og øyedråper benyttes. Dette for å ta bort eventuelt pollenstøv slik at legemidlene får bedre lokal virkning (11,35).

Et annet reseptfritt antiallergika finnes med virkestoffet kromoglikat. Det hindrer trolig aktivering av ulike betennelsesceller og frigjøring av histamin, og gir mindre allergisk inflammasjon i luftveier og øyeslimhinner (11,13).

Tabell 3. Oversikt over reseptfrie perorale andregenerasjons antihistaminer og lokalt virkende antiallergika som selges i norske apotek (11)

Legemiddelgruppe	Virkestoff	Handelsnavn	Største reseptfrie pakningsstørrelse
Andregenerasjon antihistaminer	Cetirizin (10 mg)	Cetirizin, Zyrtec	30 tabletter
	Ebastin (10 mg)	Kestine	30 tabletter
	Fexofenadin (120 mg)	Telfast	30 tabletter
	Loratadin (10 mg)	Loratadin	30 tabletter
Antihistaminer til lokal behandling	Levokabastin	Livostin øyedråper Livostin nesenspray	4 ml 150 doser
	Ketotifen	Zaditen øyedråper	5 ml
	Antazolin-tetryzolin	Spersallerg øyedråper	10 ml
Annen lokaltvirkende antiallergika	Kromoglikat	Lomudal øyedråper	5 ml
		Lomudal Nasal nesenspray	15 ml

3.4. Aktuelle oppslagsverk

3.4.1. Felleskatalogen

Felleskatalogen er et datterselskap heleid av Legemiddelindustrien (7). Legemiddelindustrien er en bransjeforening for legemiddelindustrien i Norge, og hadde i 2011 58 medlemsbedrifter (36). Felleskatalogen utgis hvert år, og er en samling av legemiddelprodusentenes informasjon om de ulike preparatene som har markedsføringstillatelse og godkjent pris i Norge. Felleskatalogtekstene er basert på siste godkjente SPC (preparatomtale) godkjent av Statens legemiddelverk, og skal være i samsvar med denne (7,37).

Felleskatalogen er tilgjengelig i papirutgave, på internett og som applikasjon for smarttelefon og nettbrett. Nettversjonen av Felleskatalogen inneholder egne faner med temaene ”Graviditet og legemidler” og ”Amning og legemidler”. Her kan det enkelt søkes på substanser for å se

på anbefalingene med tanke på bruk av preparatet under graviditet eller amming (38,39). Hver enkelt felleskatalogtekst har undergruppen ”Graviditet/ammig”. I nettutgaven er det her i tillegg en direkte link til Legemiddelhåndbokas informasjon. Foto av legemidlene (for det meste av tabletter) er tilgjengelig, samt at det er en direkte kobling til pakningsvedlegget og SPC for de enkelte legemidlene. Pakningsvedlegget er en sammenfattet versjon av felleskatalogteksten, og inneholder den informasjonen som ansees nødvendig til brukeren av legemidlet. Her er det et mer folkelig språk som benyttes som gjør informasjonen mer forståelig for kunden (40).

Felleskatalogen ansees som reklame. En spørreundersøkelse foretatt blant allmennleger i 2006 viste at Felleskatalogen var et hyppig brukt oppslagsverk blant legene (41). I en annen undersøkelse fra 2003 svarte over 66 % av de spurte farmasøytene at de brukte Felleskatalogen flere ganger daglig (15). Dette viser at den er mye brukt i det daglige blant fagfolk. I en artikkel publisert av RELIS i 2014 rådes derimot farmasøyter til ikke å bruke Felleskatalogen som oppslagsverk, særlig når det gjelder anbefalinger hos gravide og ammende. Dette på grunn av, som det står i artikkelen, ”*når det gjelder bruk under graviditet og amming ønsker gjerne legemiddelprodusentene å være på den sikre siden*”. Det er i mange tilfeller få kliniske studier som omhandler gravide og ammende, og Felleskatalogen fraråder da bruk av legemidlene. I følge denne artikkelen bør farmasøyter bruke oppslagsverk som Legemiddelhåndboka eller RELIS (42). Når det gjelder informasjon angående dosering av legemidler kan Felleskatalogen trygt brukes (15).

3.4.2. Preparatomtale godkjent av Statens legemiddelverk

Statens legemiddelverk er en etat under Helse- og omsorgsdepartementet, og har rundt 250 ansatte. Søknader om markedsføringstillatelse til salg av legemidler i Norge vurderes og godkjennes av Statens legemiddelverk, og etaten skal sikre trygge og effektive legemidler for befolkningen. Legemiddelverket godkjenner preparatomtale (SPC) og pakningsvedlegg samt riktig merking av legemidler. De utfører i tillegg en rekke andre oppgaver slik som tilsyn av blant annet produsenter og apotek, og gir informasjon om trygg bruk av legemidler til allmennheten (43).

En preparatomtale beskriver indikasjonen til et legemiddel, virkningsmekanisme og administrasjonsmåte. I tillegg skal den inneholde informasjon om dosering, bivirkninger, interaksjoner, kontraindikasjoner, innholdsstoffer og advarsler. Det er et eget punkt i preparatomtalen hvor legemidlets påvirkning av fertilitet, graviditet og amming er beskrevet. Preparatomtalen skal godkjennes av Legemiddelverket før legemidlet kan selges fra apotek i Norge (44). Det europeiske legemiddelverket (EMA) er myndighet for legemidler for EU/EØS-land, og også retningsgivende instans for Norge. SPC for noen legemidler er godkjent av EMA, slik som for eksempel SPC for Somac Control (28,44,45).

3.4.3. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell

Legemiddelhåndboka er et produsentnøytralt oppslagsverk om legemidler tilgjengelig i bokform, på nett og som applikasjon for smarttelefon. Den inneholder tre hovedkapitler; terapi, legemidler og generelle kapitler, i tillegg til registerdel. Noen av de generelle kapitlene er kun tilgjengelig på nettsidene. Papirutgaven distribueres gratis til farmasøyter og leger, samt studenter på farmasi- og legeutdanning. Boka er derfor mye brukt, og den inneholder mye nyttig informasjon om legemidler og ulike sykdomstilstander. Legemiddelhåndbokas medlemmer er Apotekforeningen, Den norske legeförening, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Disse danner foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok og er ansvarlige for det faglige innholdet. Det er om lag 200 medarbeidere som utarbeider Legemiddelhåndboka, og ulike forfattere har bidratt ved de ulike kapitlene i boka. Dette er både leger, farmasøyter, rådgivere og sykepleiere, med et klart flertall av overleger (19).

Terapikapitlene omhandler en generell beskrivelse av sykdommer og noen behandlingsanbefalinger, både medikamentelle og ikke-medikamentelle. Legemiddelkapitlene inneholder omtale av legemidler og navn på preparat. Anbefalinger til gravide og ammende er egne overskrifter i legemiddelomtalen. I tillegg beskrives blant annet egenskaper, indikasjon, bivirkninger og forsiktighetsregler for hvert enkelt legemiddel (11).

Legemiddelhåndboka inneholder kapitlene ”Graviditet og legemidler” og ”Amming og legemidler”. Under ”Graviditet og legemidler” er legemidlene klassifisert etter antatt risiko for teratogene effekt. Legemidlene inndeles i fire kategorier, hvor sannsynligheten for

påvirkning under svangerskapet er forsøkt anslått. Legemiddelhåndboka er forholdsvis tilbaketrunkne når det gjelder anbefalinger for gravide på grunn av manglende tilfredsstillende epidemiologiske data. Generelle råd i boka er å være tilbakeholdne med legemidler, spesielt i første trimester, på grunn av usikkerhet ved risikovurderingene, men overdreven forsiktighet bør unngås. Under kapitlet ”Amming og legemidler” er legemidlene klassifisert i seks kategorier etter sannsynligheten for risiko ved at barnet påvirkes av legemidler ved amming. Ved bruk av nye legemidler hvor overgangen til morsmelk er ukjent, anbefaler Legemiddelhåndboka å være tilbakeholden. Boka påpeker og at det i rapporter kan være vanskelig å avgjøre om det er en sikker sammenheng mellom legemiddelbruken hos mor og symptomer hos det brysternære barnet, og at mange tilfeldigheter kan spille inn når det gjelder måling av legemiddelkonsentrasjon i morsmelk (11).

3.4.4. RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre)

RELIS-senter har siden 2001 vært etablert ved de fire universitetssykehusene i helseregionene i Norge; sør-øst, vest, midt og nord. RELIS er produsentuavhengig og gir informasjon og veiledning om riktig legemiddelbruk til farmasøyter og annet helsepersonell. Det er farmasøyter og leger som jobber ved RELIS, og de gir informasjon vedrørende legemiddelbruk på grunnlag av litteratur og ressurser som er tilgjengelig. RELIS mottar i tillegg bivirkningsrapporter, og samarbeider med Statens legemiddelverk på dette området (45). Gjennom nettsidene til RELIS kan det stilles spørsmål, eller man kan søke i databasen etter tidligere spørsmål og svar. RELIS gir sine svar basert på vitenskapelige artikler og farmakologiske vurderinger. Relevant informasjon fra ulike kilder blir innhentet, blant annet fra Legemiddelhåndboka og annen medisinsk faglitteratur, og RELIS gir en sammenfattet anbefaling ut i fra dette. En del publikasjoner fra RELIS er tilgjengelige via nettsidene, og det arrangeres i tillegg ulike kurs der fokuset er riktig legemiddelbruk (46).

RELIS har en egen nettside for gravide og ammende, tryggmammamedisin.no. Her er aktuelle råd om legemidler omhandlet, blant annet om reseptfri behandling med legemidler mot halsbrann og pollenallergi. Her kan gravide stille personlige spørsmål og motta individuelle svar fra farmasøyt eller lege (47). Disse sidene er derimot ikke regnet som oppslagsverk for apotekpersonell i denne oppgaven da nettsidene retter seg direkte mot publikum.

4. RESULTATER OG DISKUSJON

Gravide og ammende kan oppleve mye usikkerhet rundt svangerskap og amming, og ved legemiddelbruk kan det forekomme enda mer usikkerhet. Studier har vist at denne gruppen legemiddelbrukere er svært interessert i informasjon fra kyndige fagpersoner om legemidler, men samtidig søker kvinnene etter mye informasjon på internett (5). Ved anbefalinger om legemiddelbruk, både for personer generelt, men særlig for gravide og ammende, bør seriøse og relevante kilder benyttes. Det er derfor svært viktig at farmasøyten på apoteket kan bidra med kunnskap og riktig veiledning til denne brukergruppen, slik at kvinnene på denne måten kan føle seg trygge og blir godt tatt vare på.

Mange kvinner vet ikke at de er gravide før det har gått noen uker av svangerskapet. Dermed kan de ha brukt ulike legemidler før de visste om graviditeten. Det er størst risiko for misdannelser hos fosteret ved bruk av teratogene legemidler i første trimester, under organogenesen, og i mange tilfeller kan det resultere i en spontanabort. Ved bruk av legemidler under amming er det mange ulike faktorer som spiller inn for om diebarnet blir påvirket av legemidler i morsmelken. Det er størst risiko hos premature og nyfødte barn, da de ikke har fullt utviklet nyre- og leverfunksjon. Både når det gjelder legemidler til gravide og ammende er det et nytte-risiko-forhold som gjelder, og legemidler skal kun benyttes dersom det er helt nødvendig og i lavest mulig dose over kortest mulig tid (4,10).

Legemiddelbruk under svangerskapet er vanlig og mange gravide bruker reseptfrie legemidler mot blant annet refluksproblemer (2). Ved riktig bruk av oppslagskilder kan farmasøyten bidra til at disse plagene blir behandlet på best mulig måte. En spørreundersøkelse viste at Felleskatalogen er en mye brukt kilde blant farmasøyter, med Legemiddelhåndboka og Statens legemiddelverk følgende etter (15). Denne undersøkelsen ble utført i 2003, og RELIS var da forholdsvis nylig oppstartet. I tillegg var det nok ikke like vanlig å bruke internett i like stor grad som i dag. Dersom denne undersøkelsen hadde vært utført i 2015 kan det hende resultatene ville blitt annerledes. Nå er det vanlig å ha mobiltelefoner med mange applikasjoner og lett tilgang til ulike nettsider, slik at det kan være enklere for alle å søke etter informasjon. RELIS har også blitt mer kjent som en produsentuavhengig informasjonskanal, og jeg tror tjenesten blir hyppigere brukt nå enn i 2003. Samtidig tror jeg Felleskatalogen blir like ofte brukt i 2015 som i 2003 på grunn av den enkle tilgjengeligheten.

Videre følger en oversikt over de ulike anbefalingene fra de fire oppslagsverkene studert i denne oppgaven. Oppslagsverkenes anbefalinger er satt opp i tabell for de ulike gruppene legemidler, med en tabell for gravide og en for ammende, da det er noen forskjellige anbefalinger hos disse legemiddelbrukerne. I Felleskatalogen (FK) er de ulike preparatene søkt på, og det er i noen tilfeller gått videre til SPC direkte fra Felleskatalogen. I Legemiddelhåndboka (LM) er legemiddelkapitelene L9 og L12 brukt som kilde. Viktige resultater funnet i andre studerte undersøkelser og artikler er tatt med der det er relevant.

4.1. Anbefaling for behandling av refluksplager

Refluksproblemer er en vanlig svangerskapsrelatert plage blant gravide, og særlig etter hvert som fosteret vokser og magen blir større. Som regel går refluksplagene over etter fødselen, men hos noen kan plagene vedvare. Kvinnene er ofte usikre på hvilke legemidler som kan benyttes under svangerskap og amming. Mange gravide og ammende har milde plager som ofte lett kan la seg behandle med ikke-medikamentelle råd om forandringer i kosthold og livsstil. I følge *Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen* bør helsepersonell komme med disse anbefalingene i første omgang (4). Dersom disse rådene ikke hjelper på plagene, kan ulike legemidler benyttes.

I tabell 4 og 5 er anbefalinger for bruk av reseptfrie legemidler mot refluksplager for gravide og ammende vist.

Gravide

Tabell 4. Anbefalinger til gravide ved bruk av reseptfrie legemidler mot refluks

Virkestoff	FK-tekst (40)	SPC	LM (11)	RELIS
Alginat Natriumalginat/ alginsyre + antacida	Absorberes lite, kan brukes	Absorberes lite, kan brukes (48,49)	Kan betraktes som trygt. Lang klinisk erfaring	Førstevalg hos gravide (50 [*])
Antacida Aluminium/magnesium Kalsiumkarbonat	Kan brukes i anbefalte doser	Kan brukes i anbefalte doser (25,51)	Førstevalg hos gravide Lang klinisk erfaring	Novaluzid foretrekkes, unngå store doser Titalac (50 [*])
H₂-antagonister Ranitidin Famotidin	Forsiktighet må utvises, begrenset erfaring	Rådfør med lege før bruk, forsiktighet må utvises (26,27)	Ikke vist teratogen effekt hos mennesker, størst erfaring med ranitidin	Kan brukes, mest erfaring med ranitidin (førstevalg) (50 [*])
Protonpumpe-hemmere Pantoprazol	Potensiell human risiko ukjent, det finnes ingen data fra bruk hos gravide. Skal ikke brukes.	Det finnes ingen data for bruk på gravide kvinner, skal ikke brukes (28)	Begrenset erfaring, mangler undersøkelser for pantoprazol	Begrenset informasjon tilgjengelig, men foreløpige data viser ingen teratogen effekt (52,53)

*RELIS anbefaler ikke-farmakologiske tiltak i tillegg til behandling med legemidler

Ammende

Tabell 5: Anbefalinger til ammende ved bruk av reseptfrie legemidler mot refluks

Legemiddelgruppe	FK-tekst (40)	SPC	LMH (11)	RELIS
Alginat Natriumalginat/ alginsyre + antacida	Kan brukes	Kan brukes (48,49)	Kan brukes av ammende	Overføres i liten eller ingen grad. Førstevalg, kan brukes (54*)
Antacida Aluminium/magnesium Kalsiumkarbonat	Kan brukes	Kan brukes (25,51)	Kan brukes av ammende	Overføres i liten eller ingen grad. Kan brukes, inntil 10 tabletter av Titralac daglig (54*)
H₂-antagonister Ranitidin Famotidin	<i>Ranitidin:</i> Amming bør unngås <i>Famotidin:</i> kan utgjøre en risiko for barnet	<i>Ranitidin:</i> kun brukes dersom svært viktig (26) <i>Famotodin:</i> anbefales ikke brukt (27)	Risiko for farmakologiske effekter på barnet ved sporadisk bruk er liten	Kan brukes, famotidin foretrekkes. Ranitidin går over i morsmelk, men kan brukes. Liten risiko for bivirkninger hos barnet ved sporadisk bruk (54*,55).
Protonpumpehemmere Pantoprazol	Utskilles i melk hos dyr, skal ikke brukes	Ukjent om pantoprazol går over i morsmelk, skal ikke brukes (28)	Liten sannsynlighet for systemisk opptak hos barnet	Kliniske studier har vist lav passasje av legemiddel over til morsmelk. Kan brukes (54*,55).

*RELIS anbefaler ikke-medikamentelle råd som førstevalg, legemidler kan brukes ved mer uttalte plager.

Alginat og antacida

Alginater og antacida er legemidler som kan benyttes både av gravide og ammende ved lette til moderate plager. Alle de fire studerte oppslagsverkene anbefaler disse legemidlene som førstevalg, og de anses som trygge i bruk. Legemidlene absorberes i liten grad, og fosteret eller morsmelken påvirkes derfor ikke. Når det gjelder bruk av Titalac hos gravide anbefaler RELIS å unngå store doser. Dette fordi Titalac inneholder kalsiumkarbonat og ved store doser kan det forekomme hyperkalsemi (for mye kalsium i kroppen) og alkalose (alkalisk pH i blodet) (50). Hos ammende er denne anbefalingen fra RELIS satt til inntil 10 tabletter daglig (54). Verken anbefalingene fra Felleskatalogen, SPC eller Legemiddelhåndboka beskriver denne maskdoseringen til ammende, det står kun at legemidlet kan brukes hos disse. Derimot er det under anbefalingene til gravide i Felleskatalogen og SPC beskrevet at legemidlet kan brukes i anbefalte doser. Maksimaldosen er oppgitt til 20 tabletter daglig (11,40,51). Ved bruk av Titalac hos gravide og ammende på grunnlag av anbefalinger i Felleskatalogen, SPC og Legemiddelhåndboka kan det derfor hende at det blir brukt for mye av legemidlet daglig, noe som kan være uheldig for kvinnen, og da eventuelt fosteret eller diebarnet.

Ved ekspedering i apoteket til gravide og ammende som har refluksplager er det imidlertid viktig at farmasøyten gir råd om riktig bruk av legemidlene til kvinnene. Alginater skal tygges godt i stykker før de svelges slik at det dannes nok skum for å hindre surt mageinnhold i å komme opp i øsofagus. Effekten av både alginat og antacida er kortvarig og farmasøyten bør informere om at legemidlene må tas flere ganger daglig, og gjerne før leggetid da plagene ofte er mest uttalte. På grunn av uheldige bivirkninger ved for stort inntak av Titalac, kan farmasøyt anbefale andre antacida som ikke inneholder kalsiumkarbonat, for eksempel Novaluzid.

Histamin H₂-antagonister

Dersom refluksplagene ikke lindres ved bruk av alginat eller antacida, kan H₂-antagonister benyttes. Legemiddelhåndboka og RELIS anbefaler bruk av ranitidin som førstevalg både til gravide og ammende, og henviser til studier som har vist at legemidlet ikke gir økt risiko for teratogene effekter. Ranitidin går over i morsmelk, men det er liten risiko for at barnet får farmakologiske bivirkninger ved sporadisk bruk hos mor. Famotidin går over i morsmelk i minst grad av virkestoffene, og foretrekkes brukt ved amming (11,50,54,55). Felleskatalogen

og SPC anbefaler at ranitidin brukes med forsiktighet hos gravide da legemidlet passerer placenta, og oppslagsverkene viser til begrenset erfaring ved bruken hos gravide. Verken ranitidin eller famotidin anbefales brukt hos ammende i følge Felleskatalogen og SPC (26,27,40).

Her sees forskjeller i anbefalingene fra de ulike oppslagsverkene. Felleskatalogen og SPC er mer restriktive i anbefalingene, særlig ved bruk hos ammende. De to oppslagsverkene henviser til begrenset erfaring ved bruk, og at det er få studier. RELIS og Legemiddelhåndboka på sin side viser til flere studier som sier at ranitidin ikke gir økt teratogen risiko. Det er ranitidin som er mest studert av H₂-antagonistene, og virkestoffet betraktes som trygt under svangerskapet og ved amming av flere kilder det er sett på i denne oppgaven (21-23), i tillegg til anbefalingene fra Legemiddelhåndboka og RELIS (11,50). På bakgrunn av dette kan ranitidin anbefales brukt under svangerskapet, og både ranitidin og famotidin kan anbefales ved amming. I en artikkel fra 2009 hevdes det at behandling med 150 mg ranitidin morgen og kveld gir best mulig behandling av refluksplagene (22). Dette er imidlertid utenfor doseringsanbefalinger ved reseptfri kjøp, og den gravide bør kontakte lege før bruk.

Når det gjelder informasjon i apoteket bør farmasøyt informere kvinnene om at effekten av H₂-antagonister kommer etter 15-30 minutter og at den varer i omtrent 12 timer. Det kan dermed være nødvendig å dosere to ganger daglig. Det bør også opplyses at hun kan bruke alginat eller antacida i tillegg for å få lengre effekt og raskere lindring av sine refluksplager. Pakningsstørrelsen ved reseptfritt kjøp tilsvarer 10-12 dagers bruk ved dosering morgen og kveld. Dette er en mengde tabletter som kan forsvares ved sporadisk og tilfeldig bruk.

Protonpumpehemmere

Dersom kvinnen ikke får tilstrekkelig hjelp for sine plager etter endt behandlingstid med H₂-antagonist, kan protonpumpehemmer forsøkes. Ved bruk av protonpumpehemmere til gravide og ammende er det funnet flere ulikheter i anbefalingene. Felleskatalogen og SPC fraråder bruk av pantoprazol til gravide, og det står i begge oppslagsverkene at ”ingen data fra bruk hos gravide finnes” (28,40). Også Legemiddelhåndboka er tilbakeholden med anbefaling av pantoprazol ved bruk hos gravide (11). RELIS konkluderer med at det finnes mest data for

bruk av omeprazol under svangerskap, men at pantoprazol trygt kan brukes ved sporadisk bruk. RELIS viser til flere undersøkelser publisert de siste årene som viser at bruk av protonpumpehemmere under svangerskapet ikke medfører større sjanser for teratogen risiko (52,53). Andre kilder brukt i denne oppgaven viser at protonpumpehemmere kan være trygge i bruk under svangerskapet, også i første trimester hvor organogenesen foregår og risikoen for teratogene effekter er størst. Det er imidlertid flest gravide som hadde brukt omeprazol i disse studiene, men også ved bruk av pantoprazol viste det ingen økning i teratogene effekter, og legemidlet betraktes som trygt under hele svangerskapet (23,24). En annen artikkel frarådet mot bruk av protonpumpehemmere under første trimester, men bruk senere i svangerskapet ansees som trygt (22).

Anbefalinger for bruk av protonpumpehemmere ved amming viser også forskjeller mellom de fire oppslagsverkene. Felleskatalogen og SPC konkluderer med at pantoprazol ikke skal benyttes ved amming. De skriver at det er ukjent om pantoprazol går over i morsmelk, men at dyreforsøk har vist at virkestoffet utskilles i melk hos dyr (28,40). Her er anbefalingene i strid med hva Legemiddelhåndboka og RELIS skriver. Anbefalingene her baserer seg på kliniske studier som viser at pantoprazol er ustabil i surt miljø og overgangen til morsmelk er svært liten. Barnet som ammes får da i liten grad i seg virkestoffet systemisk, og bruk av pantoprazol er derfor konkludert forenlig med amming (11,54,55). Andre artikler studert i oppgaven gir ulike anbefalinger hos ammende. En artikkel antyder at det mest sannsynlig er en minimal overgang av protonpumpehemmere til morsmelk, men at samtidig bruk ved amming ikke kan anbefales (23). En annen artikkel anser protonpumpehemmere som trygge, men påpeker at det foreligger mest erfaring med omeprazol (22).

Ved ekspedering av reseptfrie protonpumpehemmere til gravide og ammende kan det være vanskelig å komme med en trygg informasjon. På grunnlag av de ulike oppslagsverkene anbefalinger kan det oppstå uvisshet og forvirring både hos kvinnen og hos farmasøyt. Det er derfor viktig at farmasøyten er klar over forskjellene i anbefalingene og lærer seg å bruke de ulike oppslagsverkene kritisk. Som nevnt tidligere i oppgaven anbefales ikke Felleskatalogen som oppslagsverk når det gjelder råd til gravide og ammende (42). I dette tilfellet gir ikke Felleskatalogen tilstrekkelig med informasjon angående studier som omfatter bruk av protonpumpehemmere hos gravide og ammende. Dersom refluksplagene er så uttalte at de

lindres best ved bruk av protonpumpehemmere, er det av mange oppslagsverk grundig dokumentert at det trygt kan brukes under svangerskap og ved amming.

Ved bruk av pantoprazol bør farmasøyt informere den gravide eller ammende om at effekten av legemidlet ikke kommer før etter et par dagers behandling (28). Bruk av antacida kan benyttes fram til det oppnås full effekt, og videre som tilleggsbehandling for å få best mulig lindring av refluksplagene. Reseptfri pakningsstørrelse av pantoprazol som selges i apoteket tilsvarer to ukers behandling. Dersom refluksplagene ikke bedres ved bruk i denne perioden, eller de blir mer uttalte, bør farmasøyten henvise kvinnen til lege for nærmere undersøkelser.

4.2. Anbefaling for behandling av allergisymptomer

Gravide kan bli mer plaget av pollenallergi enn vanlig under svangerskapet. Dette på grunn av hormonelle forandringer forbundet med svangerskapet som kan gi allergiske symptomer hos gravide som ikke før har vært plaget med dette, eller det kan forverre allerede eksisterende allergi (3,31). Ved behandling med legemidler hos gravide og ammende er det funnet flere ulikheter ved anbefalingene fra oppslagsverkene som er studert i denne oppgaven. De ulike anbefalingene er vist i tabell 6-9.

Et generelt råd som gjelder alle kunder som handler legemidler mot pollenallergi til lokal bruk, er å skylle øyne og nese med saltvann før legemidlene benyttes. Dette for å vaske bort eventuelt pollenstøv som irriterer slimhinnene i øyne og nese, og legemidlene kan dermed gi bedre effekt. Andre ikke-medikamentelle råd er å holde vindu og dører lukket ved allergisesong, eventuelt bruke pollennett foran vindu, vaske hender, hår og ansikt regelmessig og unngå å lufte sengetøy utendørs. Mange får bedret sine plager ved disse rådene (11,35).

Gravide

Tabell 6: Anbefalinger til gravide ved bruk av reseptfrie perorale 2.generasjons antihistaminer ved allergisymptomer

Virkestoff	FK-tekst (40)	SPC	LMH (11)	RELIS (35*)
Cetirizin	Utilstrekkelig erfaring hos gravide, forsiktighet bør utvises	Utilstrekkelige data, forsiktighet bør utvises (56)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster	Kan trygt brukes
Ebastin	Erfaring mangler, bør ikke brukes	Anbefalt å unngå bruk (57)	Begrenset erfaring, men ingen holdepunkter for skadelig for foster	Kan brukes, men mindre dokumentasjon på legemidlet enn på andre
Fexofenadin	Ingen adekvate data foreligger, bør ikke brukes hvis ikke absolutt nødvendig	Bør ikke brukes hvis ikke absolutt nødvendig (58)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster	Kan brukes, men mindre dokumentasjon på legemidlet enn på andre
Loratadin	Sikkerhet ikke klarlagt, anbefales ikke	Sikkerhet ikke klarlagt, anbefales ikke (59)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster	Kan trygt brukes

*Gravide bør så langt som mulig unngå eksponering av kjente allergener

Tabell 7: Anbefalinger til gravide ved bruk av reseptfrie antiallergika for lokal behandling ved allergisymptomer

Virkestoff	FK-tekst (40)	SPC	LMH (11)	RELIS (35*)
Levokabastin	Skal bare brukes hvis fordelen oppveier mulig risiko hos foster	Skal bare brukes hvis fordelen oppveier mulig risiko hos foster (60,61)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster	Ingen forventet systemisk effekt, kan trygt brukes i terapeutiske doser
Ketotifen	Overgang til placenta ukjent. Forsiktighet bør utvises	Det finnes ingen adekvate data om bruken hos gravide. Forsiktighet bør utvises (62)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster	Ingen forventet systemisk effekt, kan trygt brukes i terapeutiske doser
Antazolin-tetryzolin	Ingen erfaring vedrørende bruk	Ingen kliniske data finnes. Skal bare brukes hvis fordelen oppveier mulig risiko (63)	Ingen holdepunkter for skadelig for foster, ingen andre opplysninger om legemidlet	Kan brukes i terapeutiske doser
Kromoglikat	Ingen kjent risiko	Liten risiko for skadelige effekter, kan brukes i terapeutiske doser (64,65)	Ingen holdepunkter for fosterskade	Bred klinisk erfaring, trygt å bruke

*Lokal behandling er førstevalg ved pollenallergi hos gravide. Anbefaler skylle med saltvann i øyne og nese før bruk.

Ammende

Tabell 8: Anbefalinger til ammende ved bruk av reseptfrie perorale 2.generasjons antihistaminer ved allergisymptomer

Virkestoff	FK-tekst (40)	SPC	LMH (11*)	RELIS (35**)
<i>Cetirizin</i>	Går over i morsmelk, forsiktighet bør utvises	Skilles ut i morsmelk, forsiktighet bør utvises (56)	Opplysninger om overgang til morsmelk mangler	Kan brukes, men observasjon mht sedasjon av barn anbefales
<i>Ebastin</i>	Er ikke undersøkt, bør ikke brukes	Ukjent om overgang til morsmelk. Anbefalt å unngå bruk (57)	Opplysninger om overgang til morsmelk mangler	Data på overgang til morsmelk er begrenset
<i>Fexofenadin</i>	Ingen data foreligger, bør ikke brukes	Ingen data foreligger, bør ikke brukes (58)	Overgang til morsmelk er minimal	Kan trygt brukes
<i>Loratadin</i>	Utskilles i morsmelk, anbefales ikke	Utskilles i morsmelk, anbefales ikke (59)	Overgang til morsmelk er minimal, kan brukes	Kan trygt brukes

*2.generasjons antihistaminer hvor overgangen til morsmelk er liten, bør benyttes framfor 1.generasjons antihistaminer på grunn av de sederende egenskapene til denne legemiddelgruppen

**Ammende bør så langt som mulig unngå eksponering av kjente allergener

Tabell 9: Anbefalinger til ammende ved bruk av reseptfrie antiallergika for lokal behandling ved allergisymptomer

Virkestoff	FK-tekst (40)	SPC	LMH (11)	RELIS (35*)
Levokabastin	Begrensede data, forsiktighet bør utvises	Begrensede data, forsiktighet bør utvises (60,61)	Øyedråper: kan brukes. Nesespray: utskilles i morsmelk, kan brukes ved sporadisk bruk	Ingen forventet systemisk effekt, kan trygt brukes
Ketotifen	Kan brukes	Kan brukes (62)	Kan brukes	Ingen forventet systemisk effekt, kan trygt brukes
Antazolin-tetryzolin	Ingen erfaring vedrørende bruk	Forsiktighet må utvises (63)	Risiko for farmakologiske effekter hos barnet anses som liten	Kan brukes i terapeutiske doser
Kromoglikat	Ingen kjent risiko	Liten risiko for skadelige effekter, kan brukes i terapeutiske doser (64,65)	Minimal overgang til morsmelk	Trygt å bruke, minimal overgang til morsmelk

*Lokal behandling er førstevalg ved pollenallergi hos ammende. Anbefaler skylle med saltvann i øyne og nese før bruk.

Perorale andrenerasjons antihistaminer

Ved bruk av perorale andrenerasjons antihistaminer til gravide foreligger ulike anbefalinger hos de studerte oppslagsverkene. Felleskatalogen og SPC har for det meste lik ordlyd når det gjelder anbefalingene for de fire virkestoffene, og de anbefaler ingen perorale andrenerasjons antihistaminer til bruk under svangerskap. Begge oppslagsverkene viser til utilstrekkelige data og at sikkerheten ikke er klarlagt til bruk hos gravide. Cetirizin bør brukes med forsiktighet og fexofenadin kun dersom det er absolutt nødvendig (40,56-59).

Legemiddelhandboka på sin side skriver at ”*det ikke er holdepunkter for at antihistaminer er skadelige for foster*”. Både cetirizin, fexofenadin og loratadin kan anbefales til bruk under svangerskap i følge boka, mens det for ebastin foreligger begrenset erfaring ved bruk hos gravide (11). Også RELIS anbefaler trygt cetirizin og loratadin til bruk ved pollenallergi hos gravide. Ebastin og fexofenadin kan brukes, men det foreligger mindre dokumentasjon på disse virkestoffene enn de andre. RELIS henviser til lang erfaring ved bruk av spesielt cetirizin og loratadin til gravide gjennom flere år, og at ingen teratogene effekter er påvist. Dette gjelder også ved behandling i første trimester (35). Ingen av de andre tre studerte oppslagsverkene viser til kliniske studier, og spesielt Felleskatalogen og SPC holder igjen på bruken av disse legemidlene til gravide. I en originalartikkel publisert i 2013 er det ikke funnet sammenheng mellom teratogene effekter og bruk av loratadin i første trimester (33).

Også til ammende er det ulikheter i anbefalingene. Felleskatalogen og SPC har her, i likhet med anbefalingene til gravide, lik ordlyd og anbefaler ingen perorale andrenerasjons antihistaminer for bruk til ammende. Både cetirizin og loratadin utskilles i morsmelk, hvorpå de to oppslagsverkene skriver at cetirizin bør brukes med forsiktighet og loratadin anbefales ikke brukt. For ebastin og fexofenadin foreligger ingen data om overgang til morsmelk og Felleskatalogen og SPC anbefaler ikke disse legemidlene til ammende (40,56-59).

Legemiddelhandbokas anbefalinger er noe diffuse. I generell tekst skriver de at andrenerasjons antihistaminer som viser liten overgang til morsmelk bør muligens benyttes av ammende framfor førstegenerasjons antihistaminer som kan være sederende. Dette gjelder for virkestoffene fexofenadin og loratadin. For cetirizin og ebastin mangler opplysninger om overgang til morsmelk (11). Det er derfor vanskelig å forholde seg til anbefalingene da Legemiddelhandboka ikke kommer med konkrete anbefalinger under de ulike virkestoffene unntatt for loratadin. RELIS på sin side kan anbefale både cetirizin, fexofenadin og loratadin

som trygge ved amming, men at barnet observeres for sedasjon etter amming ved bruk av cetirizin. Det foreligger flere studier på at disse legemidlene er trygge, og ingen uheldige bivirkninger på barnet er funnet. For ebastin er det begrenset med data på overgang til morsmelk, slik at RELIS kommer ikke med noen konkret anbefaling når det gjelder bruk til ammende her (35).

Andre generasjons antihistaminer er mindre fettløselige enn første generasjons antihistaminer og viser dermed mindre sedative bivirkninger. I de senere år har flere studier på andre generasjons antihistaminer blitt tilgjengelige og de foretrekkes oftere enn første generasjons antihistaminer på grunn av disse egenskapene (3,32-35). Ved å oppsummere anbefalingene til gravide fra de fire studerte oppslagsverkene, kan man trygt anbefale alle de perorale reseptfrie legemidlene mot pollenallergi som selges i apoteket. Også ved amming kan legemidlene anbefales, med unntak av ebastin hvor ingen av oppslagsverkene kunne gi en konkret anbefaling. Farmasøyten i apoteket bør informere kvinnen om at pakningsvedlegg og produsentuttalelser ofte inneholder strengere restriksjoner enn hva som kommer frem i studier som produsentnøytrale kilder refererer til.

Når det gjelder observasjon av diebarnet etter amming med hensyn til sedasjon, kan dette være vanskelig. Noen spedbarn blir gjerne trøtte ved amming og sovner lett. Det kan dermed være vanskelig å avgjøre om det er legemidlet som forårsaker sedasjonen, eller om det er ammingen selv. Ved å ta perorale legemidler på et tidspunkt hvor det er lenge til neste amming, kan legemiddelkonsentrasjonen i morsmelken ha avtatt.

Antiallergika til lokal bruk

Øyedråper og nesenspray til bruk ved pollenallergi kan i noen tilfeller gi tilstrekkelig behandling av symptomene, og er i følge RELIS førstevalg ved behandling av gravide og ammende (35). Felleskatalogen gjengir i stor grad teksten fra SPC, og er noe restriktiv når det gjelder bruk av antihistaminer både til gravide og ammende. Oppslagsverkene advarer ikke mot legemidlene, men anbefaler forsiktighet med bruk, og bare dersom fordelene oppveier mulig risiko for foster. Kromoglikat kan brukes i terapeutiske doser (40,60-65).

Legemiddelhandboka er mer generell i sine anbefalinger og har ingen anbefalinger under hvert virkestoff som omhandler bruk til gravide. Der henvises det til den generelle delen av

kapitlet som sier ”ingen holdepunkter for at antihistaminer er skadelig for foster”. På grunnlag av dette antas det at Legemiddelhåndboka kan anbefale legemidlene til bruk hos gravide. Når det gjelder bruk av lokale antiallergika hos ammende, kan Legemiddelhåndboka anbefale alle legemidlene som selges reseptfritt i apoteket (11). RELIS anbefaler bruk av antihistaminer til lokal bruk og kromoglikat som førstevalg til både gravide og ammende som opplever allergisymptomer ved polleneksposering. Legemidlene er trygge ved terapeutiske doser, og det anbefales å skylle øyne og nese med saltvann før bruk (35).

Det er få ulikheter å finne i anbefalingene til gravide og ammende ved bruk av reseptfrie lokale antiallergika. RELIS gir mest utfyllende informasjon og ikke-medikamentelle råd i tillegg til å vise til ulike kliniske studier. Felleskatalogen og SPC har noenlunde lik ordlyd, og er mer tilbakeholdne i sine anbefalinger. Ved ekspedisjon i apoteket kan farmasøyt trygt anbefale lokal behandling med antiallergika til både gravide og ammende.

4.3. Vurdering av oppslagsverkene

En systematisk gjennomgang av anbefalingene som gis til gravide og ammende for behandling av refluksplager og allergisymptomer viser at det er store forskjeller mellom de ulike oppslagsverkene som er studert. Felleskatalogen og SPC inneholder i høy grad de samme anbefalingene, og i mange av tilfellene er ordlyden den samme. Generelt sett er anbefalingene fra disse to oppslagsverkene mer restriktive og tilbakeholdne enn de to produsentnøytrale oppslagsverkene. Forskjeller i anbefalingene kan skape forvirring og usikkerhet både blant gravide og ammende, men også for farmasøyt som skal gi riktig veiledning og råd om legemidlene. Ved å bruke rådene fra Felleskatalogen og SPC kan det hende at den gravide og ammende ikke får god nok behandling av sine plager. Nå er verken refluksplager eller milde allergisymptomer farlige i seg selv, men kan virke negativt for kvinnen og gi en dårligere hverdag.

På den andre siden kan det være nødvendig med oppslagsverk som holder litt igjen på anbefalingene slik som Felleskatalogen og SPC gjør. Produsentene har juridiske retningslinjer å forholde seg til, og det kan tenkes at anbefalingene må være strammet inn for å unngå

rettslige utfall dersom gravide eller ammende som har brukt disse legemidlene ikke har blitt advart mot bruk. Produsentnøytrale oppslagsverk har ikke disse retningslinjene å forholde seg til og står mer fritt til å anbefale på grunnlag av funn i kliniske studier.

Selv om ny forskning stadig presenteres, sees det også store forskjeller i anbefalingene i de fire studerte oppslagsverkene når det gjelder bruk av data fra kliniske studier. Anbefalingene fra RELIS skiller seg klart ut og her gis i tillegg mer utfyllende informasjon. I denne oppgaven er anbefalingene fra Felleskatalogen mest tilbakeholden ovenfor gravide og ammende, og viser sjelden til kliniske studier. I SPC gis det i noen tilfeller litt mer utfyllende informasjon, men anbefalingene er stort sett de samme som i Felleskatalogen.

Legemiddelhåndboka viser noe mer tilbakeholdenhet enn RELIS, men er ikke så restriktiv som Felleskatalogen, og gir i flere tilfeller bare generelle råd for hver legemiddelgruppe, ikke hvert virkestoff.

Mulighetene for å skaffe seg informasjon rundt legemiddelbruk nå for tiden er mange. Gravide og ammende er flittige brukere av internett og de søker gjerne råd og anbefalinger både på ulike nettforum og gjennom andre tilgjengelige kanaler. Felleskatalogen er lett tilgjengelig og godt kjent av mange. Ved å søke råd og anbefalinger her har den gravide og ammende en viss mening om valg av legemiddel før hun kommer til apoteket. Dersom farmasøyt anbefaler på tvers av kvinnens forståelse, kan det skape utrygghet og misforståelser. Det er derfor viktig at farmasøyten vet hvilke råd og anbefalinger hun skal gi, og er trygg på hvilke oppslagsverk hun skal benytte seg av. Samtidig er det viktig å presisere ovenfor kvinnen hvorfor det kan være forskjeller i anbefalingene og forsikre henne om at det ligger mye forskning bak det legemidlet hun trygt blir anbefalt. Men til slutt er det kvinnen selv som må avgjøre om hun vil bruke legemidlet under svangerskapet eller amming.

5. KONKLUSJON

Det er flere ulike oppslagsverk farmasøyter i apotek kan benytte seg av når det gjelder anbefalinger for bruk av legemidler hos gravide og ammende. De studerte oppslagsverkene i denne oppgaven er lett tilgjengelige og enkle å søke i. Dermed kan relevant informasjon hurtig skaffes dersom det oppstår usikkerhet om et legemiddel kan brukes eller ikke.

Resultatene i denne bacheloroppgaven viser at det er store forskjeller i anbefalingene Felleskatalogen gir i forhold til produsentuavhengige oppslagsverk når det gjelder reseptfri legemiddelbehandling av refluks og allergi til gravide og ammende. Felleskatalogen har i nesten alle tilfeller lik anbefaling som SPC, og er i høy grad mer tilbakeholden med bruk enn anbefalinger fra Legemiddelhåndboka og RELIS.

Farmasøyter i apoteket bør være kjent med de mulighetene som finnes når det gjelder ulike oppslagsverk, og lære seg å bruke disse kritisk. Livsstils- og kostholdsråd skal være en del av anbefalingene, samtidig som gravide og ammende skal få trygg og riktig veiledning ved bruk av legemidler, slik at de får god nytte av behandlingen. Det kan i noen tilfeller være nødvendig med tilbakeholdenhet med legemiddelbruk i første del av svangerskapet.

Litteratur

1. **Statistisk sentralbyrå**, Fødte 2013, [Internett]
<http://www.ssb.no/befolkning/statistikker/fodte/aar/2014-04-08#content> (søkt 15.01.14)
2. **Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al.** *Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study*. *BMJ Open* 2014;4:e004365 doi:10.1136/bmjopen-2013-004365 (søkt 27.03.15)
3. **Pali-Scöll I, Motala C, Jensen-Carolim E.** *Asthma and allergic diseases in pregnancy, a review*. *WAO Journal* 2009;2:26-36 doi:10.1097/WOX.0b013e31819b0a86 (søkt 10.04.15)
4. **Helsedirektoratet**, *Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen* (2005)
[Internett] <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/393/nasjonal-faglig-retningslinje-for-svangerskapsomsorgen-fullversjon.pdf> (søkt 23.02.15)
5. **Hämeen-Anttila K, Jyrkkä J, Enlund H, et al.** *Medicines information needs during pregnancy: a multinational comparison*. *BMJ Open* 2013;3:e002594 doi:10.1136/bmjopen-2013-002594 (søkt 24.02.15)
6. **Lovdata**, *Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek*, FOR-1998-04-27-455, § 10-2, (sist endret 2014-12-18) [Internett] www.lovdata.no
7. **Felleskatalogen**, Om Felleskatalogen [Internett]
<http://www.felleskatalogen.no/medisin/om-felleskatalogen> (søkt 13.02.15)
8. **Kar S, Krishnan A, Mohankar A.** *A review of antihistamines used during pregnancy*. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Apr-Jun;3(2):105-108 doi:10.4103/0976-500X.95503 (søkt 13.02.15)
9. **Dalland O**, *Metode og oppgaveskriving for studenter*, 5. utgave, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo, 2014
10. **Simonsen T, Aarbakke J, Lysaa R**, *Illustrert farmakologi bind 1*, Fagbokforlaget, Bergen, 2010
11. **Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2013**, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Oslo, 2013
12. **Rang H.P, Dale M.M**, *Rang and Dale's Pharmacology 7th ed.*, Elsevier Limited, London, 2012
13. **Nordeng H, Spigset O**, *Legemidler og bruken av dem*, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo, 2008

14. **Wikimedia**, Placenta [Internett]
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2d/2910_The_Placenta-02.jpg (søkt 18.01.14)
15. **Amundstuen L.** *Informasjonskilder om legemidler – hvilke kilder benyttes av farmasøyter i Midt-Norge?* publisert 02.05.04 [Internett]
http://www.relis.no/Publikasjoner/Arkiv/2004/Informasjonskilder_om_legemidler_hvilke_kilder (søkt 02.05.15)
16. **Helsedirektoratet**, *Amming og spedbarns kosthold. Landsomfattende spørreundersøkelse 2013 (2014)* [Internett]
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/273/Amming-og-spedbarns-kosthold-landsomfattende-undersokelse-2013-IS-2239.pdf> (søkt 24.02.15)
17. **Helsedirektoratet**, *Anbefalinger for spedbarnsnæring (2001)* [Internett]
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/240/Anbefalinger-for-spedbarndsernering-IS-1019.pdf> (søkt 24.02.15)
18. **Nordeng H, Havnen G C, Spigset O.** *Drug use and breastfeeding.* Tidsskr Nor Lægeforen. 2012 May 15; 132(9): 1089-93 (søkt 24.02.15)
19. **Norsk legemiddelhåndbok**, [Internett] www.legemiddelhandboka.no
20. **Simonsen T, Aarbakke J, Lysaa R,** *Illustrert farmakologi bind 2*, Fagbokforlaget, Bergen, 2012
21. **Hatlebakk JG.** *Behandling av gastroøsofageal refluks hos gravide.* Tidsskr Nor Lægeforen nr 6, 2004; 124:797-8 (søkt 07.11.14)
22. **Nordeng H, Lagerløv P.** *Behandling av plager ved gastroøsofageal refluks hos gravide og ammende.* Nor Farmaceut Tidsskr 2009; 2: 30-3. (søkt 21.04.15)
23. **Majithia R, Johnson DA.** *Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date.* Drugs 2012; 72 (2): 171-179 (søkt 13.02.15)
24. **Pasternak B, Hviid A.** *Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects.* N Engl J Med. 2010 Nov 25; 363(22): 2114-23. (søkt 13.02.15)
25. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Novaluzid*, [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06932.pdf (sist oppdatert 08.09.11)
26. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Ranitidin*, [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/02-1175.pdf (sist oppdatert 08.12.14)

27. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Pepcid*, [Internett] <http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/SpC/0000-08250.pdf> (sist oppdatert 05.08.08)
28. **European medicines agency**, *Preparatomtale (SPC) Somac Control*, [Internett] http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001098/WC500054367.pdf (sist oppdatert 02.05.13)
29. **Biochemistry for medics**, [Internett] <http://usmle.biochemistryformedics.com/wp-content/uploads/Histamine-release.jpg> (søkt 14.04.15)
30. **Lemke T.L, Williams D.A**, *Foye's principles of medicinal chemistry seventh edition*, Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013
31. **Solhaug V, Hoff Roland P-D**. *Bruk av antihistaminer under graviditet og amming*. Tidsskr Nor Lægeforen nr 10, 2004; 124: 1390-1 (søkt 07.11.14)
32. **Yawn B, Knudtson M**. *Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy*. J Am Board Fam Med. 2007 May-Jun; 20(3):289-98 (søkt 19.03.15)
33. **Li Q, Mitchell A, Werler M, et al**. *Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects*. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:666-74
doi:10.1016/j.jaip.2013.07.008 (søkt 19.03.15)
34. **Carson S, Lee N, Thakurta S**. *Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2*, Oregon Health&Science University; 2010 May [Internett] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/books/NBK50554/?report=reader> (søkt 19.03.15)
35. **Holager T, Bergman J**. *Trygge legemidler til gravide og ammende med pollenallergi*. RELIS, publisert 23.03.15 [Internett] http://www.relis.no/Aktuelt/Arkiv/2015/Trygge_legemidler_til_gravide_og_ammende_med_pollenallergi (søkt 24.03.15)
36. **Legemiddelindustrien**, Om LMI [Internett] <http://www.lmi.no/om-lmi> (sist oppdatert 17.07.11)
37. **Felleskatalogen**, Disclaimer [Internett] <http://www.felleskatalogen.no/medisin/disclaimer> (søkt 19.03.15)
38. **Felleskatalogen**, Graviditet og legemidler, [Internett] <http://www.felleskatalogen.no/medisin/graviditet>
39. **Felleskatalogen**, Amming og legemidler, [Internett] <http://www.felleskatalogen.no/medisin/amming>

40. **Felleskatalogen**, Informasjon om ulike legemidler [Internett]
www.felleskatalogen.no/medisin
41. **Høye S, Straand J, Brekke M.** *Hvordan holder allmennleger seg oppdatert om legemidler?* Tidsskr Nor Legefor 2008; 128:2692-5 (søkt 19.03.15)
42. **Widnes S.F, Bakkebø T,** *Ikke bruk Felleskatalogen for informasjon om legemidler ved graviditet eller amming!* Nor Farmaceut Tidsskr 2014; 9: 24-5 (søkt 16.04.15)
43. **Statens legemiddelverk**, Om Legemiddelverket [Internett]
http://www.legemiddelverket.no/Om_Legemiddelverket/Oppgaver/Sider/default.aspx (søkt 20.03.15)
44. **Statens legemiddelverk**, Preparatomtale (SPC) [Internett]
[http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Sider/Preparatomtale-\(SPC\).aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Sider/Preparatomtale-(SPC).aspx) (søkt 20.03.15)
45. **European medicines agency**, [Internett] <http://www.ema.europa.eu/ema/> (søkt 20.03.15)
46. **RELIS**, [Internett] www.relis.no
47. **Trygg mammamedisin**, Råd mot vanlige plager, [Internett]
https://www.tryggmammamedisin.no/?page_id=433 (søkt 24.03.15)
48. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Gaviscon* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06359.pdf (sist oppdatert 23.05.14)
49. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Galieve* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-7076.pdf (sist oppdatert 16.12.14)
50. **RELIS database 2015**: spm.nr. 3811. RELIS Nord-Norge (www.relis.no/database) (søkt 24.03.15)
51. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Titalac* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-03650.pdf (sist oppdatert 30.11.12)
52. **RELIS database 2013**: spm.nr. 3332. RELIS Sør-Øst (www.relis.no/database) (søkt 24.03.15)
53. **RELIS database 2015**: spm.nr. 5465. RELIS Sør-Øst (www.relis.no/database) (søkt 21.04.15)
54. **RELIS database 2009**: spm.nr. 5484. RELIS Vest (www.relis.no/database) (søkt 24.03.15)
55. **RELIS database 2015**: spm.nr. 9558. RELIS Vest (www.relis.no/database) (søkt 22.04.15)

56. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Cetirizin* [Internett]
http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/2001-12428.pdf?id=04122014090200 (sist oppdatert 03.12.14)
57. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Kestine* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1994-00616.pdf (sist oppdatert 12.02.15)
58. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Telfast* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1996-03616.pdf (sist oppdatert 21.11.13)
59. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Loratadin* [Internett]
http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/2001-08277.pdf?id=05122013155047 (sist oppdatert 02.10.12)
60. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Livostin øyedråper* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07705.pdf (sist oppdatert 13.02.15)
61. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Livostin nesesypray* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07854.pdf (sist oppdatert 13.01.15)
62. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Zaditen* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/2000-04682.pdf (sist oppdatert 19.09.14)
63. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Spersallerg* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06005.pdf (sist oppdatert 14.02.12)
64. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Lomudal øyedråper* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06300.pdf (sist oppdatert 07.10.14)
65. **Statens legemiddelverk**, *Preparatomtale (SPC) Lomudal Nasal* [Internett]
http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07496.pdf (sist oppdatert 11.09.14)