

Pollenallergi vid graviditet

Litteraturgenomgång av läkemedel visar ingen ökad risk för fosterskada



Hur bör man behandla pollenallergi under graviditet?

SVAR: LINDA BJÖRKHEM BERGMAN, ST-läkare/YLVA BÖTTIGER, överläkare, Karolic (Stockholm), april 2009

Drugline nr: 23814 (2009)

Läkemedelsinformationscentralerna har tidigare svarat på frågor angående risken att använda olika allergipreparat under graviditet. Sammanfattningsvis har man i dessa dokument dragit slutsatsen att varken de vanligaste perorala antihistaminerna eller de nasala steroiderna anses ge någon ökad risk för fosterskador under graviditet [1-6]. På 1950-talet visade sig kortikosteroider givna i höga doser ha teratogena effekter i djurförsök, framför allt i form av gomspalt på möss. Stora epidemiologiska humanstudier har dock inte kunnat bekräfta dessa fynd. Behandling med kortikosteroider under graviditet anses därför inte medföra någon ökad risk för fosterskador [5, 7]. Ögondroppar innehållande antihistaminer har inte heller ansetts ge ökad risk för fosterskador, men här är dokumentationen mer sparsam [8, 9].

Vi har gjort en uppdaterad genomgång av litteraturen där vi inkluderat alla i Sverige godkända perorala antihistaminer, nässprayer och ögondroppar med antiallergiindikation (Tabell I), för att kartlägga evidensen för behandling med dessa under graviditet.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberunda, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Foto: <http://www.klippo.se>

Gräspollen är näst lövträdspollen den vanligaste orsaken till säsongsbunden allergi. Gräsallergiker kan få besvär i närheten av nyklippt gräs.

Sökningen har gjorts i Medline, Drugline, »Läkemedel och fosterskador« på Janusinfo (<http://www.janusinfo.se>) (med data från Medicinska födelseregistret) [7] samt Briggs et al »Drugs in pregnancy and lactation« [10]. Farmakokinetiska data har hämtats från produktresuméer [11] och Dollery [12].

För de flesta preparaten återfinns inga eller enbart enstaka studier, medan det i det medicinska födelseregistret finns data för i stort sett alla preparat.

Medicinska födelseregistret är ett register som bygger på data insamlade från samtliga förlossningskliniker och mödravårdscentraler i Sverige. Vid inskrivningen på mödravårdscentralen noteras alla läkemedel som den gravida kvinnan tagit under graviditetens första trimester. Dessa data sammankopplas sedan med rapporterade missbildningar hos alla barn födda i Sverige. Registret är en unik och användbar källa

för information om associationen mellan läkemedelsanvändning och fosterskador. Registret omfattar dock i huvudsak läkemedelsexponering under första trimestern, varför effekter på fostret orsakade av läkemedelsanvändning under andra och tredje trimestern inte säkert kan upptäckas här.

Perorala antihistaminer. För de perorala antihistaminerna loratadin, klemastin, fexofenadin och cetirizin finns i Medicinska födelseregistret mellan 1 500 och 5 500 exponerade barn för vardera preparaten. Av dessa hade mellan 2,8 och 3,6 procent en missbildningsdiagnos, vilket är helt jämförbart med förekomsten i övriga befolkningen. För de andra perorala antihistaminerna är missbildningsfrekvensen i samma storleksordning, men antalet exponerade barn är lägre (<600) [7].

Vi fann två studier om användning av cetirizin under graviditet. Den ena är en prospektiv observationell kohortstudie inkluderande 196 kvinnor som tagit cetirizin under graviditeten och 1 686 oexponerade kontroller [13]. Den andra studien är en prospektiv studie med 39 gravida kvinnor som exponerats för cetirizin och 39 oexponerade kontroller [14]. Både studierna visade att cetirizinanvändning under tidig graviditet inte ledde till någon ökad risk för missbildningar, låg födelsevikt eller andra komplikationer.

För loratadin återfanns sammanlagt sju studier och en metaanalys [15-22]. I en artikel från 2002, baserad på data från Medicinska födelseregistret med 2 780 exponerade barn noterades ett ökat antal fall av hypospadi [15]. Detta samband kunde senare dementeras av samma författare, då man samlat in data från ytterligare 1911 barn [16]. För att undersöka sambandet mellan loratadinoxponering under graviditet och hypospadi gjordes en stor dansk fallkontrollstudie, där 1 575 fall av hypospadi matchades med 15 750 kontroller. Inget samband mellan loratadinoxponering och hypospadi kunde påvisas [17]. Delar av materialet hade publicerats i två tidigare artiklar av samma författare [18, 19]. En metaanalys som omfattade 2 694 exponerade barn och 453 053 oexponerade barn kunde inte heller påvisa någon statistiskt signifikant ökning av hypospadi hos de exponera-

TABELL I. Substanter inkluderade i litteratursökningen.

Antihistaminer med allergiindikation	Nässprayer med allergiindikation	Ögondroppar med allergiindikation
klemastin	natriumkromoglikat	natriumkromoglikat
dexklorfeniramin	levokabastin	levokabastin
cetirizin	azelastin	antazolin
cyproheptadin	beklometason	nafazolin
loratadin	budesonid	nedokromil
akrivastin	flutikason	emedastin
ebastin	mometason	azelastin
mizolastin	triamcinolon	ketotifen
fexofenadin	ipratropium	olopatadin
desloratadin		epinastin

de barnen [20]. Två mindre, prospektiva studier med 161 respektive 210 barn som exponerats för loratadin in utero visade inte någon ökad risk för missbildningar [21, 22].

Nässprayer. Biotillgängligheten för de olika nasala anti-allergipreparaten varierar mycket och är för en del preparat större än vid peroralt intag (till exempel budesonid), medan den för andra, till exempel flutikason, medför en mycket låg systemisk exponering [11, 12]. För många av preparaten saknas helt farmakokinetiska data avseende nasal administration.

I Medicinska födelseregistret finns mest data avseende nasal administration för budesonid (>3 000 exponerade barn), men även natriumkromoglikat, mometason, levokabastin och flutikason får anses väldokumenterade med fler än 600 exponerade barn vardera. Missbildningsfrekvensen för exponering var för samtliga preparat som i befolkningen i övrigt, mellan 2,4 och 3,8 procent. För budesonid finns dessutom data från ett stort antal barn vars mödrar använt inhalationspreparat. Även i denna grupp var missbildningsfrekvensen ordinär [7].

För ipratropium var missbildningsfrekvensen möjligen lätt förhöjd jämfört med övriga befolkningen, antalet barn med låg födelsevikt samt för tidigt födda var också något förhöjt. Antalet exponerade barn var dock litet (190) och ingen uppdelning mellan nasal administration och inhalerat ipratropium fanns angivet. Troligen beror den något ökade frekvensen av påverkan på barnen på bakomliggande sjukdom och andra faktorer som inte har med ipratropium att göra [7].

Inget av de övriga preparaten har en högre missbildningsfrekvens än förväntat, men antalet exponerade barn är ännu litet [7].

»Efter en systematisk genomgång av litteraturen finner vi att användning av perorala antihistaminer och antiallergiska nässprayer under graviditet inte medför någon ökad risk för barnet.«

Exkluderar man de artiklar som baseras på data från Medicinska födelseregistret återfinns endast en publicerad studie som beskriver nasal administration av de aktuella preparaten under graviditet. I denna enda studie har man gett flutikason mot graviditetsnästappa till 26 kvinnor, medan 27 kvinnor fick placebo. Flutikason hade ingen effekt på graviditetsnästappan, och man såg ingen påverkan på barnen [23].

I en översiktsartikel från 2005 uppger att exponering för inhalerat budesonid i ett flertal studier på gravida kvinnor (n = 6 600) inte ledde till något ökat antal missbildningar.

För intranasal administration var data betydligt mer begränsade (i stort sett endast data från Medicinska födelseregistret), men författarna drar slutsatsen att intranasala preparat är minst lika säkra som inhalationspreparat [24].

I en stor studie som omfattade 4 561 kvinnor med astma, där 40 procent hade inhalerat beklometason under graviditeten, påvisades ingen ökad missbildningsfrekvens hos barnen [25].

Ögondroppar. För alla de aktuella ögonberedningarna gäller att den systemiska absorptionen är mycket låg eller obefintlig och att risken för barnet därför anses vara mycket liten [11].

Det finns inga studier som beskriver användningen av de aktuella ögondropparna under graviditet. I Medicinska födelseregistret är data också mycket sparsamma. Ögondroppar med nafazolin och nedokromil är de preparat för vilka det finns mest data, 164 respektive 61 exponerade barn, varav 6 respektive 1 barn hade en missbildningsdiagnos.

Sammanfattning. Efter en systematisk genomgång av litteraturen finner vi att användning av perorala antihistaminer

och antiallergiska nässprayer under graviditet inte medför någon ökad risk för barnet. För perorala antihistaminer finns mest dokumentation för loratadin, men även cetirizin och klemastin har god dokumentation. Något av dessa preparat är därför att föredra.

Vad gäller nässprayer är dokumentationen för budesonid bäst, men även övriga nässprayer förefaller säkra att ta under graviditet.

Det finns i dag inga publicerade studier som beskriver användningen av ögondroppar vid graviditet. Den systemiska absorptionen är oftast mycket liten, och risken för barnet måste därför anses som mycket liten eller försumbar.

REFERENSER

1. Drugline nr 23349 (2007).
2. Drugline nr 22854 (2006).
3. Drugline nr 21245 (2004).
4. Drugline nr 23307 (2007).
5. Drugline nr 22966 (2006).
6. Drugline nr 22665 (2004).
7. Läkemedel och fosterskador inkluderande siffror från Medicinska födelseregistret från 1 sept 2007. Janusinfo. Tillgänglig via <http://www.janusinfo.se>
8. Drugline nr 19983 (2004).
9. Drugline nr 21231 (2004).
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 8:e utgåvan. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008.
11. Fass 2009. <http://www.fass.se>
12. Dollery C Sir, editor. Therapeutic drugs. 2:a utgåvan. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
13. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Tox.* 2008; 26(1):19-23.
14. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(2):183-6.
15. Källen B, Otterblad Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Med.* 2002;14:115-9.
16. Källen B, Otterblad Olausson PO. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *Int J Med Sci.* 2006;3(3):106-7.
17. Pedersen L, Norgaard M, Rothman KJ, Sorensen HT. Loratadine during pregnancy and hypospadias. *Epidemiology.* 2008;19(2):359-60.
18. Pedersen L, Skriver MV, Norgaard M, Sorensen HT. Maternal use of loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. *Int J Med Sci.* 2006;3(1):21-5.
19. Pedersen L, Norgaard M, Skriver MV, Olsen J, Sorensen HT. Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth cohort. *Am J of Therapeutics.* 2006;13:320-4.
20. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(9):775-88.