

?RELIS

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Sentrene besvarer spørsmål om legemiddelbruk fra helsepersonell som leger, tannleger og farmasøyer.

RELIS er foreløpig opprettet i helseregionene 2, 3, 4 og 5, og legemiddelmiljøene ved regionsykehusene samarbeider om denne virksomheten. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RELIS Sør (Rikshospitalet) tlf: 23 07 53 80

RELIS Midt-Norge (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58

RELIS Vest (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60

RELIS 5 Regionsykehuset i Tromsø tlf: 77 64 58 92

RELIS får mange henvendelser om legemiddelbruk under graviditet. Henvendelsene dreier seg ofte om legemiddelbruk før erkjent graviditet. Andre ganger dreier henvendelsen seg om risikovurdering ved bruk av legemidler hvor det er indikasjon for behandling, selv om det mangler konklusive humanfarmakologiske data om risiko for teratogen effekt.

Olanzapin (Zyprexa®) er et antipsykotisk middel i klassen dibenzodiazepinderivater. Olanzapin er indisert til behandling av akutt schizofreni og til vedlikeholdsbehandling hos pasienter som har vist initial behandlingsrespons. Olanzapin ble markedsført i Norge i 1997. Olanzapin var i 1999 det mest brukte antipsykotikum i Norge, og forbruket utgjorde 1,26 DDD/1000 innbyggere/døgn (1).

Spørsmål til RELIS

En kvinne i 30 års alderen med schizofreni er gravid i uke 32. Under hele graviditeten har hun brukt olanzapin (Zyprexa®) i dosering 15 mg daglig. Foreligger det økt risiko for misdannelser, adferdsforstyrrelser eller neonatalt abstinens syndrom (NAS)?

Svar

Schizofreni er per se en risiko for mor og barn, og spesielt vil tilbakefall under graviditeten eller perinatalt representere en risiko (2).

Olanzapin, som andre psykotrope legemidler, krysser placenta (3). Humane epidemiologiske data for de klassiske antipsykotika viser en liten økning i risiko for misdannelser ved bruk av høydose antipsykotika, men ingen økning i risiko for misdannelser ved bruk av lavdose antipsykotika (4-7). Olanzapin er et relativt nytt medikament, og det foreligger ikke tilsvarende humane epidemiologiske data for olanzapin.

Produsenten opplyser at dyrestudier med olanzapin ikke har vist økt risiko for misdannelser. Produsenten har per 09/98 data for 20 graviditeter der det i 8 tilfeller ble brukt olanzapin i første trimester og i 6 tilfeller ble brukt olanzapin i hele svangerskapet. Det var ingen misdannelser blant disse, og det var ikke økt forekomst av perinatale komplikasjoner. Dette samsvarer med en publisert kasuistikk der det ble behandlet med olanzapin i andre- og tredje trimester (8).

Det er reist spørsmål om eksposisjon for psykotrope legemidler in utero kan disponere for adferdsforstyrrelser senere

i livet. Gitt i høye doser under siste del av svangerskapet har neuroleptika som klorpromazin og flufenazin gitt langvarige, men forbigående neurologiske effekter av extrapyramidal karakter hos barnet. Det kan ikke utelukkes at disse egenskapene er felles for alle substanser med dopaminreseptorblokkerende egenskaper (9). I follow up studier av skolebarn eksponert for de klassiske anti-psykotika har man så langt ikke funnet forskjeller i adferdsmønster eller intellekt mellom eksponerte versus ikke eksponerte (4-7). RELIS har ikke funnet data om olanzapin som kan belyse denne problemstillingen.

Ved bruk av psykotrope legemidler helt fram til fødsel kan NAS forekomme (10). Risikoen for NAS kan reduseres ved nedtrapping av dosen 1-2 uker før fødsel, men siden tilbakefall perinatalt per se representerer en risiko, er det flere som ikke anbefaler nedtrappingen før fødsel (4,5,7).

Konklusjon

Det foreligger ikke humane epidemiologiske data. Data fra dyrestudier og kasuistikker tyder på at olanzapin brukt under svangerskapet ikke gir økt risiko for misdannelser. Det samlede datagrunnlaget er for begrenset til at det kan trekkes noen sikker konklusjon vedrørende risiko for misdannelser og adferdsforstyrrelser. Når det gjelder nedtrapping før fødsel må risikoen og konsekvensene av NAS veies mot risikoen og konsekvensene av tilbakefall.

Petter Cappelen Endresen,

Pia Braathen og

Lars Småbrekke

Referanser

1. Legemiddelforbruket i Norge. NMD – Oslo 2000:179
2. Weinberg MK, Tronick EZ. The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 53-61.
3. Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. Olanzapine transfer by human placenta. *Clin Exp Pharmacol* 1999; 26: 691-7.
4. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 18-28.
5. Trixler M, Tenyi T. Antipsychotic use in pregnancy. *Drug Safety* 1997; 16: 403-10.
6. Austin MPV, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *MJA* 1998; 169: 428-31.
7. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
8. Kirchner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78-80.
9. FASS Läkemedel i Sverige 1999:1377.
10. Berlin CM, McCarver DG, Notterman DA, Ward RM, Weisman DN, Wilson GS et al. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 1998; 101:1079-88.

underliggende sykdom, men som ikke har vært behandlet med valacyclovir. Forsiktighetsregler: Dosejustering gjennomføres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. akkumulasjons risiko, se dosering. Eldre pasienter og pasienter med lav kreatinin clearance bør holdes godt hydrert. Den kliniske erfaring av valacyclovir til pasienter med nedsatt leverfunksjon er begrenset. Graviditet/Amning: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane foster. En mindre retrospektiv studie på gravide kvinner som fikk systemisk behandling i første trimester viste ikke økt risiko for fosterskader. Bruk under graviditet bør unngås hvis ikke fordelene oppveier en mulig risiko. Fertilitet: Peroral administrering av valacyclovir har ikke vist påvirkning av fertiliteten hos hann- og hunnrotter. Amning: Den aktive substansen acyclovir går over i morsmelk fra 0,6–4,1 ganger plasmakonsentrasjonen. Det er beregnet at behandling med acyclovir 200 mg 5 ganger daglig vil kunne eksponere diende barn for en dagdose på ca. 1 mg. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amning. Interaksjoner: Cimetidin og probenecid øker AUC med 20% respektivt 40% for acyclovir ved å redusere renal clearance. Andre legemidler som påvirker nyrenes fysiologi kan eventuelt påvirke plasmakonsentrasjonen av acyclovir. Dosering: Herpes zoster infeksjoner: 2 tabletter à 500mg tre ganger daglig i 7 dager. Behandlingen bør initieres så snart som mulig etter utslettets frembrudd og senest innen 72 timer. Alvorlige infeksjoner i hud og slimhinner forårsaket av Herpes simplex-virus: Primærinfeksjon: En tablett à 500mg 2 ganger daglig i 5 - 10 dager. Residiverende infeksjon: En tablett à 500mg 2 ganger daglig i 5 dager. Pasienter med nedsatt immunforsvar (for eksempel HIV-pasienter): 2 tabletter à 500 mg 2 ganger daglig i 5–10 dager ved primærinfeksjon. Ved residiv: 2 tabletter à 500 mg 2 ganger daglig i 5 dager. Både ved primærinfeksjon og residiv: Behandlingen innsettes så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, aller helst i prodromalstadiet eller når lesjonene begynner å vise seg. Supprimerende behandling av Herpes genitalis: Pasienter med normalt immunforsvar: En tablett à 500 mg én gang daglig. Pasienter med 10 eller flere residiv årlig kan ha ytterligere effekt ved å fordøle den dagdosen på to doseringer: En tablett à 250 mg to ganger daglig. Pasienter med moderat nedsatt immunforsvar: En tablett à 500 mg to ganger daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Dosering	Nyrefunksjon Kreatinin clearance (ml/min) 15–30	< 15
Herpes zoster	1 g 2 ganger daglig	1 g én gang daglig
Herpes simplex	500 mg 2 ganger daglig	500 mg én gang daglig
Behandling av infeksjon	500 mg daglig fordelt på én eller to doser	250 mg daglig
Supprimerende behandling	500 mg 2 ganger daglig	500 mg daglig
Normalt immunforsvar	500 mg 2 ganger daglig	500 mg daglig

Til pasienter som gjennomgår regelmessig hemodialyse anbefales samme dosering som til pasienter med kreatininclearance <15 ml/min, med doseinntak etter at hver dialyse er gjennomført. Overdosering/Forgiftning: Det foreligger få opplysninger om overdosering med valacyclovir. Kontakt eventuelt Giftinformasjonssentralen. Symptomer: Kvalme, brekninger, eventuelt lever- og nyrepåvirkning. Behandling: Ved symptomgivende overdosering kan acyclovir utvaskes ved hemodialyse. Ventrikkeltømming og/eller behandling med aktivt kull kan eventuelt overveies. Forskrivningsregel: Supprimerende behandling av genital Herpes simplex skal være instituert av spesialist i dermatovenerologi eller gynekologi. Pakninger og priser: Tabletter: 250 mg enpac: 60 stk. kr 902,40. 500 mg enpac: 10 stk. kr 342,20. 500 mg enpac: 30 stk. kr 902,40. 500 mg enpac: 42 stk. kr 1245,60. Preparatomtale og priser av 23.02.99

Ref. 1: Dosering i preparatomtaler i Felleskatalogen 1999.

GlaxoWellcome
FOR HELSE OG LIVSKVALITET

Glaxo Wellcome AS,
Postboks 4312 Torshov, 0402 Oslo,
Telefon: 22 58 20 00 Telefaks: 22 58 20 04
www.glaxowellcome.no