

Legemidler i praksis

Migrenebehandling ved graviditet og amming

Migrenebehandling under svangerskap og i ammeperioden krever spesiell årvåkenhet, og gunstige effekter på hodepine må veies opp mot potensielt skadelige virkninger på fosteret. Ved graviditet bør alle forebyggende medisiner seponeres, og ved anfallsbehandling bør i utgangspunktet sikkerhet for fosteret prioriteres fremfor fullgod behandlingseffekt mot hodepine. Det foreligger ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon til at triptanbehandling under graviditet kan anbefales. Mer enn ti års erfaring med sumatriptan brukt under svangerskap har imidlertid ikke avdekket sikre skadelige effekter for fosteret.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Knut Hagen

knut.hagen@ntnu.no

Lars Jacob Stovner

Nasjonalt kompetansesenter for hodepine

Institutt for nevromedisin

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og

Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Migrene er en kvinnedominert lidelse som forekommer hos en av fire i fertil alder (1). Hormonelle svingninger er av betydning for anfallsforekomsten, og økte, men stabile hormonnivåer utover i svangerskapet forklarer antakelig at migreneanfallene for mange blir mindre hyppige i denne perioden (2, 3). Hos noen blir imidlertid hodepineplagene verre under svangerskapet, og enkelte kan da også få sitt første migreneanfall (3).

Gravide og ammende er av etiske grunner blitt ekskludert fra alle medikamentelle migrenestudier, og kunnskapen om potensielt fosterskadelige effekter av migrenemedisinerer er derfor delvis basert på obser-

vasjon av kvinner som av ulike grunner har tatt migrenemedisin i graviditeten, blant annet som følge av at mange svangerskap ikke er planlagt (4). Slike kliniske observasjoner samt medikamentelle dyreforsøk og kunnskap om farmakologiske virkningsmekanismer danner det vitenskapelige grunnlaget for de retningslinjene som gjelder for medikamentell migrenebehandling under graviditet og amming. Internasjonalt finnes det flere ulike systemer for inndeling av medikamenter ut fra dokumentasjon om risiko for fosteret, for eksempel har Food and Drug Administration (FDA) i USA gruppert aktuelle migrenemedikamenter i fem ulike kategorier (5, 6). Et tilsvarende system finnes ikke her i landet, kanskje fordi det er dårlig samsvar mellom de ulike klassifiseringssystemene og fordi mange legemidler mangler klassifisering (7). I Norge ble de siste retningslinjer for migrenebehandling under svangerskap og i ammeperioden publisert i 1999 (8). Den mest oppdatert kunnskap om potensielt skadelige effekter av ulike migrenemedisiner finner man trolig i Internettversjonen av *Norsk legemiddelhandbok* (9, 10). Denne artikkelen er basert på litteratur fremskaffet ved søk i PubMed. Videre har vi gjennomgått litteraturhenvisningene i de mest relevante artiklene samt Internett-versjonen av *Norsk legemiddelhandbok* og Felleskatalogen for 2006. Referanse 13 er motatt etter direkte henvendelse til legemiddelfirmaet.

Migrenebehandling under graviditet

Under graviditeten er det spesielt viktig å forsøke ikke-medikamentelle tiltak. Kvinnen bør prøve å unngå det som kan utløse migreneanfall og ved anfall sørge for avslapning i rolige omgivelser, eventuelt kombinert med søvn. Sykmelding og mer tilrettelagt hjemmesituasjon er andre ikke-medikamentelle tiltak som også må vurderes fortløpende.

Akuttbehandling

Mange migrenepasienter benytter vanlige håndkjøpsanalgetika, som ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) og acetylsalisylsyre. Disse bør ikke brukes i tredje trimester, blant annet på grunn av økt risiko for prematur lukking av ductus arteriosus og blødningsfare (tab 1). Av håndkjøpspreparatene er paracetamol det tryggeste og trolig mest velprøvde medikament. Teratogen effekt er ikke beskrevet. Ved migreneanfall ledsaget av kvalme kan paracetamol kombi-

neres med metoklopramid. Ved manglende eller begrenset effekt kan paracetamol kombineres med kodein dersom inntaket er begrenset. En generell absolutt maksimumsgrense er vanskelig å oppgi, siden det er individuelle forskjeller når det gjelder farmakokinetikk.

Triptaner

Tidligere brukte mange kvinner ergotamin som anfallsbehandling. Dette er et virkestoff som er kontraindisert under svangerskapet på grunn av uteruskontraherende virkning. En slik effekt er ikke registrert ved bruk av triptaner, som nå har vært på det norske markedet i mer enn ti år. Erfaringer med triptaninntak under graviditet er innhentet blant annet ved analyser av fødselsregistre og reseptregistre samt registre opprettet av legemiddelfirmaer for å samle erfaring om ulike medikamenter tatt under graviditet. I en studie av det svenske fødselsregisteret ble det ikke funnet økt teratogen risiko hos 658 svenske kvinner som ble eksponert for sumatriptan tidlig i svangerskapet (11). En studie ut fra et dansk reseptregister der man identifiserte 34 kvinner som hadde vært eksponert for sumatriptan under svangerskapet, viste at det var økt tendens til for tidlig fødsel og lavere fødselsvekt enn hos kvinner uten migrene (12). Disse funnene er imidlertid til nå ikke reproduisert av andre. Et legemiddelfirmainitert internasjonalt graviditetsregister hadde frem til mai 2005 samlet data fra nær 450 svangerskap der kvinner hadde tatt sumatriptan samt fra over 40 svangerskap med inntak av naratriptan (13). Samlet var forekomsten av fødselsdefekter hos disse 4,6% (95% KI 2,9–7,9%), mens forekomsten i den generelle populasjon er angitt å være 3–5% (14). Rapportering til dette registeret pågår fortsatt, og norske leger vil ved å melde om gravide eksponert for sumatriptan og naratriptan bidra til

! Hovedbudskap

- Under graviditet må det legges stor vekt på ikke-medikamentelle tiltak
- Triptaner under graviditet kan fortsatt ikke anbefales, selv om det ikke er vist sikre skadelige effekter på fosteret ved et begrenset forbruk
- Forebyggende migrenemedikamenter bør seponeres før graviditet

Tabell 1 Sikkerhet ved medikamentell behandling av migrene under svangerskap og i ammeperioden

Medikamenttype	Effekt under svangerskap	Anbefaling	
		Ved graviditet	Ved amming
<i>Anfallsbehandling¹</i>			
Ikke-steroid antiinflammatoriske midler	Bl.a. prematur lukking av ductus arteriosus	Bør unngås 3. trimester	Kan brukes
Paracetamol	Ingen kjente	Kan brukes	Kan brukes
Paracetamol + kodein	Ingen kjente	Kan brukes	Kan brukes
Ergotaminer	Uteruskontraherende effekt	Kontraindisert	Ikke anbefalt
Triptaner	Ingen kjente	Forsiktighet	Forsiktighet
Metoklopramid	Ingen kjente	Kan brukes	Kan brukes ²
Acetylsalisylsyre	Bl.a. økt risiko for blødning	Bør unngås 3. trimester	Kan brukes
<i>Forebyggende behandling</i>			
<i>Antiepileptika</i>			
Valproat	Økt teratogen risiko	Må seponeres før graviditet	Kan brukes
Gabapentin	Usikkert	Bør seponeres før graviditet	Ikke anbefalt
Topiramid	Usikkert	Bør seponeres før graviditet	Ikke anbefalt
Betablokkere	Reduserer placentafunksjonen	Bør seponeres før graviditet	Kan brukes ³
ACE-hemmere	Risiko for fosterskade i alle trimestre	Bør seponeres før graviditet	Ikke anbefalt
Angiotensin II-reseptorantagonister	Risiko for fosterskade i 2. og 3. trimester	Bør seponeres før graviditet	Ikke anbefalt
Trisykliske antidepressiver	Abstinensrelaterte krampes og tremor hos nyfødte	Kan brukes	Kan brukes ⁴

¹ Rådene gjelder sporadiske inntak. Spesiell varsomhet må anbefales til migrenepasienter med overforbruk av smertestillende

² Inntak av metoklopramid vil gi forbigående økt melkeproduksjon, trolig som følge av dopaminreseptorblockade

³ Betablokkere, unntatt atenolol og sotalol, kan brukes med forsiktighet hos ammende

⁴ Trisykliske antidepressiver, unntatt doksepin, kan brukes i lavest effektive dose i ammeperioden

bedret kunnskap om eventuelle effekter på svangerskap og fødsel (15). For de andre typene triptaner finnes det ikke tilsvarende registre.

I nyere artikler der man har oppsummert publiserte studier med kvinner som har brukt sumatriptan under svangerskapet, er det konkludert med at en slik eksposisjon ikke var knyttet til noen sikre negative effekter på foster eller fødsel (16, 17). Man kan derfor berolige dem som uforvarende har brukt et triptan under svangerskapet, og et slikt inntak er ikke abortindikasjon. Det er imidlertid foreløpig ikke god nok vitenskapelig dokumentasjon til å anbefale bruk av triptaner under graviditet, spesielt siden dette antakelig ville medføre hyppigere medikamentinntak enn ved de svangerskap man har registrering fra til nå. Spesiell varsomhet må understrekes overfor kvinner med et kjent overforbruk av smertestillende medikamenter. Hos gravide migrenepasienter med et begrenset forbruk av smertestillende er det ikke vitenskapelige holdepunkter for at migrenesykdommen i seg selv har negative effekter på foster eller fødsel (18).

Forebyggende medikamenter

Når legen forskriver migrenemedikamenter til en fertil kvinne, er det viktig å gi god informasjon om hvordan hun skal forholde seg dersom hun blir gravid – ikke minst ved forskrivning av forebyggende migrenemedikamenter. Det foreligger ingen kliniske studier med gravide som får forebyggende migrenebehandling, men mange gravide bruker tilsvarende medikamenter av andre årsaker, for eksempel epilepsi eller hjertesykdom.

Generelt bør forebyggende medikamenter seponeres når kvinnen planlegger graviditet.

Det er spesielt viktig å informere dem som bruker valproat, fordi dette medikamentet beviselig gir økt risiko for nevrallrørsdefekter. Medikamentet bør i det hele tatt ikke brukes av fertile kvinner uten sikker prevensjon eller av kvinner som av andre grunner kan ha problemer med å unngå å bli gravide.

Heldigvis er det svært sjelden at migreneanfall under svangerskap er så hyppige, langvarige og behandlingsresistente at bruk av forebyggende migrenebehandling overveies. Man har tidligere antatt at ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister brukt tidlig i svangerskapet ikke er forbundet med sikre teratogene effekter, men i en nylig publisert studie er det påvist fosterskade også i første trimester ved bruk av ACE-hemmer (19). Hovedregelen er at alle forebyggende medikamenter bør seponeres før påvist graviditet på grunn av potensiell risiko for fosterskade i svangerskapet. Unntaket er trisykliske antidepressiver, men hos kvinner som bruker slike medikamenter mot hodepine i svangerskapet, vil det være en viss risiko for abstinenssymptomer i form av krampes og tremor for den nyfødte. Denne risikoen reduseres ved nedtrapping av medikamentinntaket de siste to uker før fødsel. Betablokkere er assosiert med redusert placentafunksjon, noe som igjen kan føre til for tidlig fødsel og fosterdød, men kan være aktuelt for dem med hjertesykdom i tillegg til migrene.

Migrenebehandling i ammeperioden

Etter fødselen vil mange kvinner oppleve at migreneplagene vender tilbake til det nivå de var på før graviditeten (2). Ansvaret for

en nyfødt vil for mange føre til et ønske om rask kupering av migreneanfall, og dette kan skape utfordringer vedrørende ammingen. *Sporadisk* anfallsbehandling med håndkjøpspreparater som paracetamol, NSAID-midler eller acetylsalisylsyre, eventuelt kombinert med metoklopramid, antas ikke å ha negative konsekvenser for barnet, men ammende bør unngå bruk av ergotamin på grunn av mulige negative effekter på barnet samt hemmet melkesekresjon. Konsekvenser av triptaninntak på diende barn er lite omtalt i litteraturen, men det er kjent at sumatriptan utskilles i morsmelk (20). I pakningsvedlegget og i Felleskatalogen anbefales det å kaste melken fra de første åtte timene etter inntak av sumatriptan. Kasting av melk kan være belastende både for mor og barn, og må vurderes i forhold til antatt liten risiko for bivirkninger ved fortsatt amming av fullbårne eldre enn to måneder.

Siden mange kvinner får flere og kraftigere migreneanfall etter fødselen, kan oppstart av forebyggende medikasjon bli aktuelt for noen. Av aktuelle forebyggende medikamenter er det valproat, trisykliske antidepressiver (unntatt doksepin) og betablokkere (unntatt atenolol og sotalol) som kan benyttes i ammeperioden (tab 1).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har mottatt honorar for foredrag og reisestøtte samt deltatt i legemiddelutprøving for flere legemiddelfirmaer som produserer triptaner eller medikamenter som brukes forebyggende ved migrene.

>>>

Litteratur

1. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333–45.
2. Sances G, Granella F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
3. Ertresvag JM, Zwart JA, Helde G et al. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 233–7.
4. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128–37.
5. Fox AW, Diamond ML, Spierings EHL. Migraine during pregnancy. Options for therapy. *CNS Drugs* 2005; 19: 465–81.
6. U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov (25.9.2006).
7. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000; 23: 245–53.
8. Bovim G. Behandling av migrene under svangerskap og amming. Terapianbefaling: Behandling av migrene. Statens legemiddelkontroll. *Nytt om legemidler* 1999; (suppl 6): 43–5.
9. Sandnes D, Christoffersen T, Stray-Pedersen B. Graviditet og legemidler. www.legemiddelhandboka.no/xml/generelle_kapitler/G7 (25.9.2006).
10. Nordeng H, Sandnes D, Nylander G. Amming og legemidler. www.legemiddelhandboka.no/xml/generelle_kapitler/G8 (25.9.2006).
11. Kallen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2002; 41: 351–6.
12. Olesen C, Steffensen FH, Sørensen HT et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 20–4.
13. GlaxoSmithKleine. Sumatriptan and naratriptan pregnancy registries. Interim Report 1 January 1996–30 April 2005. Wilmington, NC: Pharmaresearch Corp, 2005: 1–44.
14. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159–63.
15. Sumatriptan and Naratriptan Pregnancy Registry. <http://pregnancyregistry.gsk.com> (25.9.2006).
16. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002; 42: 8–15.
17. Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1726–30.
18. Loder EW, Massiou H. Special problems in the headaches and their management. I: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM, red. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 17–25.
19. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 354: 2443–51.
20. Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P et al. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 217–21.

Manuskriptet ble mottatt 4.4. 2006 og godkjent 17.10. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.