

## Legemidler i praksis

# Behandling av gastroøsofageal refluks hos gravide

Brystbrann og andre symptomer på gastroøsofageal refluks forekommer svært hyppig hos gravide og tiltar i hyppighet og alvorlighet mot slutten av graviditeten. Årsakene synes langt på vei å være hormonelle. Ingen reseptpliktige medikamenter er godkjent for bruk hos gravide. Man må i størst mulig grad basere seg på ikke-medikamentelle tiltak. Mange pasienter kan være godt hjulpet av enkle råd og antacida, mens forsiktig bruk av H<sub>2</sub>-blokkere ved behov sannsynligvis er uproblematisk sent i graviditeten. Der er heller ikke påvist fosterskadelige effekter av protonpumpehemmere (lansoprazol og omeprazol) der slik behandling regnes som nødvendig.

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve  
på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

**Jan G. Hatlebakk**  
*jhat@helse-bergen.no*  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

Rundt regnet 25 % av gravide har brystbrann eller andre reflukssymptomer daglig, mot ca. 10 % av andre voksne. Prevalensen og ubehaget øker med graviditetens varighet, slik at ca. 20 % opplever brystbrann i første trimester, ca. 40 % i løpet av annet trimester og ca. 70 % i tredje trimester (1). Forekomsten og sykdomsbildet skiller seg klart fra tilsvarende ved hyperemesis gravidarum, idet smerte dominerer over kvalme og oppkast. Brystbrann opptrer oftest når den gravide legger seg ned eller i de første 1–2 timene etter måltider. Bare et fåtall av unge kvinner har vært plaget med slike symptomer før graviditeten. Men hvis de har hatt reflukssymptomer under tidligere graviditet eller mellom graviditeter, tenderer symptomene til å være mer alvorlige.

Brystbrann, «halsbrann», et oppadstigende sviende ubehag fra epigastriet opp bak sternum, og oppstøt av surt eller bittert materiale, er hovedsymptomene på reflukssykdom hos gravide liksom hos ikke-gravide. Forekomsten av luftveissymptomer og rene brystmerter hos gravide på grunn av refluks er ukjent. Der finnes heller ikke pålitelige undersøkelser av endoskopiske funn eller data fra 24-timers pH-måling hos gravide, idet slike undersøkelser helst bør unngås i denne situasjonen. Det er ikke publisert studier angående livskvalitet hos gravide som har refluks. Erfaring viser imidlertid at reflukssymptomer kan være svært plagsomme hos mange gravide, bl.a. ved å forstyrre nattesøvn, virke inn på mulighet for hvile i løpet av dagen, fysisk aktivitet og ernæringsstatus. Tilstanden kan derimot neppe true verken mors helse på sikt eller fosterets overlevelse.

### Patofysiologi

Brystbrann skyldes generelt at ventrikelinnhold, primært HCl og pepsin, når opp i distale oesophagus, trenger ned i den følsomme oesophagusslimhinnen og stimulerer smertereseptorer. Selv uten synlig refluksoesofagitt er det målbare defekter i slimhinneoverflaten, idet intercellulærforbindelser løses opp og epitelcellene viker fra hverandre.

Hvordan selve reflukstendensen oppstår er derimot mer uavklart hos gravide og hos andre. Hos gravide er både svekket nedre oesophagussfinkter, økt intraabdominalt trykk og den gravide uterus av betydning.

Flere studier tyder på at hviletrykket i distale oesophagussfinkter faller gradvis i løpet av graviditeten. Dette synes å være hormonelt betinget, da kombinasjoner av østrogen og progesteron er vist å nedsette hviletrykket i distale oesophagussfinkter, «sfinktertonus», signifikant hos friske kvinner (2). Fall i hviletrykket forklarer først og fremst reflukstendens ved fremoverbøying og i liggende stilling.

Mye hyppigere er postprandial refluks, som hos ikke-gravide skyldes refleksmessig relaksasjon av sfinkter. Slike mekanismer for refluks er ikke spesifikt undersøkt hos gravide, men kan muligens også påvirkes av hormonelle forhold og forklare refluks etter store måltider. Økt intraabdominalt trykk og svekket peristaltikk i oesophagus kan også tenkes å bidra til økt refluks og langsom drenasje av ventrikelinnhold fra oesophagus.

### Utredning

Plagsom brystbrann hos en gravid er et nok så spesifikt symptom for gastroøsofageal refluks, liksom hos ikke-gravide (3). Det er vanligvis ikke indisert å utrede reflukssymptomer hos gravide med gastroskopi eller manometri, med mindre det foreligger varselssymptomer som dysfagi, ernæringssvikt eller mistanke om gastrointestinal blødning. Det finnes studier som viser at gastroskopi under sedasjon med diazepam eller midazolam er trygt i alle faser av graviditeten (4). Refluksoesofagitt synes likevel å være et relativt sjeldent funn.

### Enkle råd

Alle som opplever plagsomme reflukssymptomer under graviditet bør følge enkle råd som erfaringsmessig bedrer symptomene. Dette er råd som bør prøves først og som bør gjennomføres selv om medikamenter senere må foreskrives. Kosten skal generelt være fettfattig, måltidene små og hyppige, og måltider etter kl 20 må unngås. Den gravide bør i det hele tatt ikke legge seg ned etter måltider eller spise før fysisk aktivitet. Særlig refluksogen føde må frarås (tab 1), så som sjokolade og kaffe. Mange vil ha nytte av enkle tiltak som å bygge opp hodeenden av sengen med ca. 15 cm høye treblokker (5).

### Medikamentell behandling

Hvis enkle råd ikke strekker til, må medikamentell behandling vurderes. Man skal alltid starte med de svakeste midlene. Antacida eller alginat kan tas etter behov når plagsomme symptomer oppstår eller som forebyggende ved sengetid. Oppfatningen er et disse midlene kan brukes fritt, idet de i liten grad



### Hovedbudskap

- Reflukssymptomer som brystbrann og oppstøt forekommer hyppig hos gravide kvinner
- For de fleste hjelper det å unngå sene eller store måltider, unngå fysisk aktivitet etter måltidene, velge fettfattig kost og ev. heve hodeenden av sengen
- Det er trolig trygt å bruke H<sub>2</sub>-blokkere ved behov mot slutten av graviditeten
- Hos meget plagede gravide kan protonpumpehemmere anvendes, men så sent som mulig under graviditeten

**Tabell 1** Viktige praktiske råd til gravide som opplever plagsomme refluksymptomer

|                  |                                                                                                                                         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Måltider         | Spise hyppige, små måltider<br>Unngå sene måltider                                                                                      |
| Valg av mat      | Unngå fettrike matvarer<br>Unngå sitrusfrukt, juice<br>Unngå sjokolade, kaffe<br>Unngå løk, paprika, tomater, tomatsaus                 |
| Liggestilling    | Heve hodeenden av sengen ca. 15 cm<br>Unngå å ligge på høyre side<br>Aldri ligge ned etter måltider<br>Hvile i en stol i løpet av dagen |
| Fysisk aktivitet | Aldri drive med større fysisk aktivitet etter måltidene                                                                                 |

absorberes fra gastrointestinaltractus. Store mengder kalsiumkarbonat kan imidlertid indusere alkalose og skal derfor unngås. Reseptpliktige legemidler som brukes ved refluksykdom, så som H<sub>2</sub>-blokkere og protonpumpehemmere, passerer i høy grad placentabarrieren og kan derfor tenkes å ha uheldige effekter hos fosteret, spesielt teratogene, i første trimester.

Placebokontrollerte randomiserte, kliniske studier utføres svært sjelden hos gravide pga. risiko for fosterskader. Det finnes derfor få data om ønskede og uønskede effekter av medikasjon mot refluksymptomer hos gravide. I klinisk praksis må vi derfor akseptere at faren for fosterskader er utilstrekkelig undersøkt hos menneske, men at resultater fra dyreforsøk, oftest med supranormale medikamentdoser, får tas som en grov indikasjon for faren for fosterskade hos menneske.

Der er tre ulike H<sub>2</sub>-blokkere som er tilgjengelige i Norge på resept eller i fritt salg (cimetidin, ranitidin og famotidin). Det fin-

nes flere rapporter om at disse har vært gitt under graviditet, enten utilsiktet før graviditet var erkjent (første trimester) eller senere i graviditeten der slik behandling var vurdert som strengt nødvendig. Det er publisert rapporter om bruk av cimetidin (460 graviditeter), ranitidin (516 graviditeter) og famotidin (33 graviditeter) i første trimester, og det synes ikke å forekomme hyppigere fosterskader eller komplikasjoner under graviditet eller fødsel. H<sub>2</sub>-blokkere er utsatt for toleranseutvikling og fungerer derfor best når de tas bare ved behov. Medikamentene har raskt innsettende effekt, særlig brusetabletter av cimetidin og ranitidin. Effekten er lavest i postprandialperiodene.

Protonpumpehemmere er generelt den mest effektive medikamentelle behandling for refluksykdom. Spesielt er effekten på måltidsindusert syresekresjon og refluks god. Denne behandlingen fungerer i motsetning til H<sub>2</sub>-blokkere best hvis den tas fast, oftest er det tilstrekkelig med én gang i døgnet. Det finnes begrenset dokumentasjon for sikkerheten ved bruk av protonpumpehemmere under graviditet hos menneske. Det foreligger fullt publiserte rapporter om bruk av omeprazol, lansoprazol eller pantoprazol hos ca. 600 gravide i første trimester som fikk behandling (oftest med omeprazol) pga. refluksymptomer hos 27 %, ulcusykdom hos 29 % og gastritt hos 19 %. En metaanalyse (6) basert på disse fem studiene gav en oddsratio for større misdannelser på 1,18 (95 % KI 0,72–1,94), en ikke-signifikant økt risiko, men det vide konfidensintervallet viser usikkerhet. Hyppigheten av større misdannelser var 2,8 %, ifølge forfatterne, innenfor området som kunne forventes uten medikamentell påvirkning (6). Disse erfaringene gir med andre ord ikke holdepunkter for fosterskader. Dyrestudier viser imidlertid at omeprazol (Losec) kan være teratogent i svært høye doser. Dette er ikke funnet for lansoprazol (Lanzo), som imidlertid i mindre grad er undersøkt.

Bruk av protonpumpehemmere hos gravide bør generelt unngås og spesielt i første trimester, da refluksykdom heldigvis også er sjeldnest og lettest. Det er ønskelig at ev. behandling med protonpumpehemmere skyves ut til så sent som mulig under graviditeten.

## Konklusjon

Refluksymptomer kan være svært plagsomme hos gravide. Så langt som mulig skal gravide med plagsom refluks behandles med livsstilsråd og antacida. Reseptpliktige legemidler generelt bør unngås, særlig i første trimester av graviditeten. H<sub>2</sub>-blokkere er i så fall førstevalg og skal helst brukes bare ved behov, gjerne som brusetabletter, som har raskt innsettende symptomlindring. Protonpumpehemmere er mer effektive og kan vurderes brukt sent i graviditeten hos terapireistente og svært plagede gravide.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har mottatt honorar for informasjons- og kursopplegg, foredrag og konsulentarbeid og har deltatt i og ledet kliniske studier i regi av Wyeth, AstraZeneca, Medtronic og Takeda.

## Litteratur

1. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 731–4.
2. van Thiel DH, Gavalier JS, Stremple JL. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976; 71: 666–8.
3. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinkel P et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999; 319: 550–3.
4. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of eight medical centers of the safety and clinical utility of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome and with comparison with control groups. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 348–54.
5. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-esophageal reflux. *Digestion* 1977; 15: 104–9.
6. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1526–9.