

Klorbutol-coffein-suppositorier til behandling af hyperemesis gravidarum i Danmark: udbredelse og evidens

Reservelæge Herdis Bohn Olesen Brødbæk & overlæge Per Damkier

Odense Universitetshospital, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik

Resume

Introduktion: På visse gynækologisk-obstetriske afdelinger i Danmark benyttes man klorbutol-coffein-suppositorier til behandling af hyperemesis gravidarum.

Materiale og metoder: Vi har gennemført en spørgeskemabaseret undersøgelse af udbredelsen af klorbutol-coffein-suppositorier i behandlingen af hyperemesis gravidarum i Danmark og en litteraturgennemgang til belysning af evidensen for anvendelsen på denne indikation.

Resultater: På fem af 28 gynækologisk-obstetriske afdelinger i Danmark benyttes man klorbutol-coffein-suppositorier i behandlingen af hyperemesis gravidarum. Der er meget få publikationer, hvori man belyser effekt og bivirkninger af denne kombination. Der blev ikke fundet evidens for effekt af klorbutol-coffein-suppositorier på hyperemesis gravidarum, og der foreligger ingen data med mennesker om sikkerheden ved brug under graviditeten.

Konklusion: Der er ikke evidens for effekt eller sikkerhed af klorbutol-coffein-suppositorier i behandlingen af hyperemesis gravidarum.

Hyperemesis gravidarum er en ubehagelig, socialt og psykisk belastende tilstand, som i sjældne tilfælde medfører alvorlige komplikationer. Tilstanden er vanskelig at behandle, men selvlimiterende. I et Cochrane-review gennemgås syv randomiserede, kliniske forsøg med behandling af hyperemesis, og det konkluderes, at ingen af de pågældende interventioner mod hyperemesis gravidarum viser evidens for gavnlig effekt [1]. Gennem en henvendelse til Lægemedelinformation i Odense [2] er vi blevet opmærksomme på anvendelsen af magistrelt fremstillede klorbutol-coffein-suppositorier. En dansk klinisk retningslinje fra 2000 indeholder ikke klorbutol-suppositorier i algoritmen [3]. Vi har derfor gennemført en undersøgelse af udbredelsen af klorbutol-coffein-suppositorier i behandlingen af hyperemesis gravidarum i Danmark og en litteraturgennemgang til belysning af evidensen for anvendelsen på denne indikation.

Materiale og metoder

Udbredelse og forbrug

I november 2005 blev der sendt brev ud til 28 gynækologisk-

obstetiske afdelinger i Danmark. Der blev forespurgt om, hvorvidt klorbutol-coffein-suppositorier indgik i afdelingsinstruksen for behandlingen af hyperemesis gravidarum, og i bekræftende fald blev der anmodet om et skøn over forbruget.

Litteraturgennemgang

Der blev anvendt fritext og MeSH-søgning på PubMed og Embase med søgeordene *klorbutol*, *chlorobutanol*, *acetonchloroform*, *chlorbutol*, *trichlorbutanol* og *chloretone*. Upublicerede data blev søgt lokaliseret med samme søgestrategi via Food and Drug Administration (FDA) [4], Micromedex [5], det Svenske Medicinske Fødselsregister [6], Lægemedelkataloget [7], Briggs [8] og den åbne ressource Motherrisk [9].

Resultater

Udbredelse og forbrug

Der blev rettet henvendelse til 28 afdelinger med obstetrisk funktion i Danmark. To afdelinger blev rykket for svar, og i alt 25 afdelinger responderede. Fem afdelinger svarede positivt på spørgsmålet om, hvorvidt man på afdelingen benyttede klorbutol-coffein-suppositorier.

På en afdeling oplyste man, at brugen af klorbutol-coffein-suppositorier var under udfasning. I et amt havde man klorbutol-coffein-suppositorier i sin fælles instruks, men fra alle afdelingerne i amtet oplyste man, at det ikke blev benyttet i praksis.

Doseringen af klorbutol-coffein-suppositorier var et stk. tre gange dagligt. Fra to afdelinger oplyste man om forbruget for 2004, der var på henholdsvis 970 og 890 stk.

Litteraturgennemgang

Søgestrategien resulterede i 211 resultater på PubMed og Embase. Andre kilder resulterede i 17 hits på FDA og en enkelt side i Micromedex. Alle tilgængelige abstrakter blev læst, og kun artikler med relevans for hyperemesis gravidarum på engelsk, tysk eller et af de nordiske sprog blev udvalgt. Alle relevante artikler blev gennemgået for yderligere relevante referencer.

Diskussion

Klorbutols kliniske farmakologi

Klorbutol-coffein-suppositorier er magistrelt fremstillede i doseringen 300 mg klorbutol og 100 mg coffein [10]. Klorbutol, 2-(trichloromethyl)propan-2-ol, er et meget brugt og me-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

get effektivt konserveringsmiddel i farmaceutiske og kosmetiske præparater, f.eks. lokalbehandlingsmidler og væsker til intravenøs brug. Klorbutol bruges typisk i en 5% opløsning som konserveringsmiddel [11]. I Danmark er f.eks. oxytocin konserveret med klorbutol [7].

Efter oral administration af en enkelt dosis af 600 mg klorbutol nås maksimal plasmakonzentration på omkring 45 µg/ml efter 15-60 minutter. Eliminationen er bifasisk med et fald i plasmakonzentration til ca. 50% i løbet af 24 timer og derefter en langsommere elimination med en halveringstid på 8-17 dage [12]. Der er ingen data vedrørende mennesker for absorption eller plasmakonzentrationsværdier efter rektal administration af klorbutol-coffein-suppositorier.

Klorbutol synes at være forbundet med kardiovaskulære bivirkninger. Der sås et hurtigt fald i blodtrykket hos patienter, der fik heparin konserveret med klorbutol under koronar bypassoperation, mens patienter, der fik heparin uden klorbutol, ikke fik blodtryksfald [13]. In vitro-forsøg med humane embryonale nyreceller viste, at klorbutol kan blokere *human ether-a-go-go-related gene* (HERG)-kaliumkanaler. HERG-kaliumkanalblokade medfører forlænget QTc-interval og potentiel risiko for arrytmier [14]. Klorbutol har en negativ inotrop effekt på humane atrie trabekuler in vitro [15] og en direkte effekt på hjertemuskulceller, idet det nedsætter kontraktionsamplituden og aktionspotentialets varighed hos tudser og frøer [16].

Klorbutol og uønsket fosterpåvirkning

Der er ikke fundet data vedrørende mennesker for klorbutol og teratogenicitet eller anden uønsket fosterpåvirkning. In vitro er der lavet forsøg på musefosterkultur. Fostre i 3-6 somit stadiet blev malformerede og vækstretarderede ved koncentrationer på mere end 25 µg/ml. Fostre i det tidlige ekstremitetesknoptstadium blev misdannede ved koncentrationer over 50 µg/ml [17]. Klorbutol passerer museplacenta, således at der er korrelation mellem moderens og fosterets serumværdi af klorbutol [18].

Der findes ikke data vedrørende mennesker for koncentrationen af klorbutol hos gravide eller i fostre. Ekstrapolation fra data for klorbutols kliniske farmakologi sandsynliggør, at sammenligneligt koncentrationsniveau, 25-50 µg/ml opnås ved den almindeligt anvendte dosis til gravide.

Effekt af klorbutol på hyperemesis gravidarum

Dokumentationen af den kliniske effekt af klorbutol på hyperemesis gravidarum hviler alene på et østrigsk studie fra 1965 [19]. I et ikke-tilfældigt, ublindt observationelt studie blev 54 patienter med hyperemesis behandlet med klorbutol-coffein-suppositorier (1,0 g/0,1 g, 4-6 gange dagligt); tre af disse blev behandlet tillige med tørkost. Yderligere blev 16 »svære« tilfælde behandlet med klorbutol-coffein-suppositorier og infusionsterapi.

Det konkluderedes at 77% havde effekt af behandlingen, og

at behandlingen var sikker. Imidlertid indeholder artiklen ingen definitioner af patientpopulation, inklusionskriterier eller effektmål og ingen oplysninger om sikkerhedsparametre eller udfald af graviditeterne. Studiet er metodologisk ganske insufficiant og tillader reelt ingen konklusion om klorbutol-coffeins effektivitet eller sikkerhed i behandlingen af hyperemesis gravidarum.

Anvendelse i Danmark

Herværende undersøgelse viser, at klorbutol-coffein-suppositorier indgår i instruksen for behandling af hyperemesis gravidarum på mindst syv specialiserede afdelinger i Danmark, og af disse syv anvender man på mindst fem dette i praksis. Der er ikke i gennemgangen fundet andre lande, som synes at anvende dette. Med baggrund i herværende gennemgang må klorbutol-suppositorier i behandling af hyperemesis gravidarum betragtes som værende en udokumenteret terapeutisk adfærd såvel med hensyn til effektivitet som sikkerhed.

Konklusion

Klorbutol-coffein-suppositorier anvendes i behandlingen af hyperemesis gravidarum på mindst fem specialafdelinger i Danmark. Der er ingen evidens for effekt eller sikkerhed af klorbutol-suppositoriebehandling på hyperemesis gravidarum. Klorbutol-coffein-suppositorier bør ikke finde anvendelse på indikationen hyperemesis gravidarum.

Korrespondance: Herdis Bohn Olesen Brødbæk, Kløværvænget 26 A, DK-5000 Odense C. E-mail: bohn@dadlnet.dk

Antaget: 13. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Database Syst Rev 2003;CD000145.
- Hedegaard U, Damkier P. Klinisk farmakologisk rådgivning i Odense 1997-2003. Ugeskr Læger 2004;166:4030-2.
- www.dsog.dk/files/hyperemesis.htm /Sandbjerg Guidelines/ juni 2006.
- www.fda.gov/ Food and Drug administration/ juni 2006.
- www.micromedex.dk/ juni 2006.
- www.janusinfo.se/ Janus. Läkemedel och fosterskada/ juni 2006.
- Lægemiddelkataloget www.lmk.dk/ juni 2006.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- www.motherisk.org/ juni 2006.
- Andersen AH, Bundgaard H, Jensen K, red. Lægemiddelkataloget. København: Dansk Lægemiddel Information, 1985.
- www.chlorobutanol.com/ juli 2005.
- Tung C, Graham GG, Wade DN et al. The pharmacokinetics of chlorbutol in man. Biopharm Drug Dispos 1982;3:371-8.
- Bowler GM, Galloway DW, Meiklejohn BH et al. Sharp fall in blood pressure after injection of heparin containing chlorbutol. Lancet 1986;1:848-9.
- Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J et al. QTc-interval prolongation associated with intravenous methadone. Pain 2003;3:499-506.
- Rosaeg OP, Cicuttini NJ, Labow RS. The effect of oxytocin on the contractile force of human atrial trabeculae. Anesth Analg 1998;86:40-4.
- Hermesmeier K, Aprigliano O. Effects of chlorobutanol and bradykinin on myocardial excitation. Am J Physiol 1976;230:306-10.
- Smook IW. Embryotoxic effects of chlorobutanol in cultured mouse embryos. Teratology 1993;47:203-8.
- Smook IW, Amis TJ. Chlorobutanol: maternal serum levels and placental transfer in the mouse. Vet Hum Toxicol 1997;39:287-90.
- Brandl K. Die Behandlung der Frühgestosen mit Trichlorisobutylalkohol. Wien Med Wochenschr 1965;115:717.