

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

13. Ryyanen M, Kirkinen P, Mannermaa A et al. Carrier diagnosis of the fragile X syndrome – a challenge in antenatal clinics. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1236-9.
14. Van Rijn MA, de Vries BB, Tibbe A et al. DNA testing for fragile X syndrome: implications for parents and family. *J Med Genet* 1997;34:907-11.
15. Ryyanen M, Heinonen S, Makkonen M et al. Feasibility and acceptance of screening for fragile X mutations in low-risk pregnancies. *Eur J Hum Genet* 1999;7:212-6.
16. Cronister A, DiMaio M, Mahoney MJ et al. Fragile X syndrome carrier screening in the prenatal genetic counselling setting. *Genet Med* 2005;7:246-50.
17. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G et al. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices and policies. *Eur J Hum Genet* 2003;12:S49-87.
18. Shevell M, Aswal S, Donley D, et al. Quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-80.

## Nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer – mulige risici ved anvendelse under graviditet

Reservelæge Jeanett Borregaard Larsen &  
overlæge Steffen Thirstrup Pedersen

Lægemiddelstyrelsen, Lægemiddelgodkendelsen

Nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer (NSAID) repræsenterer en bred gruppe af lægemidler, der omfatter acetylsalicylsyre (ASA), nonselektive cyclooxygenase (COX)-hæmmere og selektive COX-2-hæmmere. NSAID virker primært ved at hæmme COX, det hastighedsbegrænsende enzym i prostaglandin (PG)-syntesen. Hovedindikationen for brug af NSAID er milde til moderate smerter, især reumatiske, hvor man både udnytter stoffernes analgetiske og antiinflammatoriske effekt. Anvendelsen af NSAID er udbredt i befolkningen, og NSAID er blandt de hyppigst udskrevne lægemidler til kvinder prækonceptionelt og til gravide i første trimester [1]. Blandt de 929.440 danskere, som i 2004 indløste mindst en recept på NSAID, udgjorde gruppen af kvinder i alderen 15-44 år 191.261 (21%). Resultaterne af undersøgelser har vist, at NSAID med lethed passerer placenta og findes i samme koncentrationer hos fosteret som hos moderen [2]. Formålet med denne statusartikel er at beskrive den aktuelle viden om de mulige risici ved indtagelse af NSAID under graviditet.

### Velkendte risici ved brug af nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer

NSAID antages at hæmme ovulationen og blokere blastocystimplantationen, hvorfor man generelt har frarådet anvendelse af NSAID til kvinder, der ønsker at blive gravide.

De mest velbeskrevne risici opstår imidlertid ved brug af NSAID sent i graviditeten. I tredje trimester vil eksposition for PG-syntesehæmmere medføre konstriktion af ductus arteriosus in utero. Tilstanden er reversibel, såfremt behandlingen med NSAID ophører inden 34.-35. gestationsuge. Fortsat

terapi kan resultere i præmatur lukning af ductus arteriosus, hvorved der udvikles primær pulmonal hypertension hos den nyfødte og i svære tilfælde neonatal død. NSAID er desuden blevet associeret med nedsat føtal urinproduktion, der kan progrediere til oligohydramnios. Endelig medfører NSAID anvendt i slutningen af graviditeten forlænget blødningstid hos fosteret og moderen samt hæmning af uteruskontraktionerne [2]. Som konsekvens af ovennævnte frarådes anvendelse af NSAID i tredje trimester.

### Ny viden om potentielle risici

Tilstedeværelsen af COX er dokumenteret i embryonalt væv hos mennesker, og det formodes, at PG spiller en vigtig rolle for den embryonale udvikling. Derfor har interessen i de senere år samlet sig om at kortlægge de mulige konsekvenser af brugen af NSAID tidligt i graviditeten. Nye data har specifikt bevirket, at der er rejst mistanke om en øget risiko for spontan abort og udvikling af kardiovaskulære malformationer hos fosteret efter indtagelse af NSAID i første trimester. Her gennemgås kort de væsentligste resultater.

### Dyreeksperimentelle studier

Resultaterne af prækliniske toksicitetsstudier indikerer, at eksposition for klinisk relevante doser af NSAID øger incidensen af tidlig spontan abort og embryoføtal død. Administration af NSAID under organogenesen kan inducere føtale malformationer såsom vertebrale anomalier, ganespalte og kardiovaskulære malformationer hos flere dyrearter [2]. I en nylig publiceret metaanalyse af den prækliniske litteratur kunne man påvise en mulig association mellem NSAID og udviklingsmæssige anomalier, der var stærkest for ventrikulære septale defekter, midtlinjedefekter og diafragmahernier. Defekterne var ens for ASA og de øvrige NSAID, men de optrådte med en højere incidens for ASA's vedkommende, muligvis på grund af ASA's irreversible hæmning af COX [3].

**Kliniske studier****Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer og føtale malformationer**

I 2001 publicerede en dansk gruppe resultaterne fra et stort observationelt studie foretaget i perioden 1991-1998 på basis af receptdata, Fødselsregisteret og tilgængelige udskrivningsdiagnoser. Kohorten inkluderede 1.462 kvinder, som havde indløst recept på NSAID umiddelbart før eller under graviditeten. Kontrolgruppen bestod af 17.259 gravide kvinder, der ikke modtog receptpligtig medicin i studieperioden. Der blev rapporteret om 46 medfødte defekter i de 1.106 graviditeter, hvor kvinderne indløste recept på NSAID tidligt i graviditeten (4,2% (95% konfidensinterval (KI) 3-5,3%)) mod 564 medfødte defekter i kontrolgruppen (3,3% (95% KI 3-3,5%)). Efter justering for kendte risikofaktorer som maternel alder og maternel rygestatus fandtes ikkesignifikante odds-ratioer (OR) på 1,27 (95% KI 0,93-1,75), 0,79 (95% KI 0,45-1,38) og 1,05 (95% KI 0,80-1,39) for henholdsvis medfødte defekter, lav fødselsvægt og præterm fødsel [4].

Samme år offentliggjorde svenske forskere imidlertid resultater, der tydede på en mulig sammenhæng mellem indtag af NSAID tidligt i graviditeten og udvikling af kardiovaskulære malformationer eller læbeganespalte. Data stammer fra en prospektiv opgørelse af lægemiddelforbruget i første trimester og registrering af medfødte defekter i det svenske fødselsregister. Fra den 1. juli 1995 til den 31. december 1998 blev der fundet 2.557 børn, der var født af mødre med et rapporteret brug af NSAID tidligt i graviditeten. Den justerede OR for enhver malformation var ikke signifikant (1,04 (95% KI 0,84-1,29)), men OR for kardiale malformationer var højere end forventet (1,86 (95% KI 1,32-2,62)) baseret på 36 tilfælde. Der var overvejende tale om atriale- eller ventrikulære septale defekter, og den absolutte risiko for at få et barn med kardiale malformationer blandt eksponerede vurderedes at være lav

(ca. 1,5%) [5]. I et efterfølgende case-kontrol-studie søgte man at afgrænse lægemiddelgrupper, der kunne associeres med en øget risiko for kardiale malformationer. Cases var nyfødte børn med kardiovaskulære defekter uden kendte kromosomanomalier (n = 5.015), mens alle nyfødte i Sverige i perioden fra den 1. juli 1995 til den 31. december 2001 (n = 577.730) udgjorde kontrolgruppen. Blandt NSAID viste det sig, at kun naproxen gav en øget statistisk signifikant risiko for kardiale malformationer (OR = 1,70; 95% KI 1,14-2,54) baseret på 24 defekter [6]. Til sammenligning fandt man i et amerikansk studium ud fra 4.390 cases i perioden 1981-1989 udelukkende en association mellem indtag af ibuprofen og kardiovaskulære malformationer, særligt transposition af de store kar [7]. I flere mindre undersøgelser – også af nyere dato – har man imidlertid ikke kunnet bekræfte sammenhængen mellem NSAID-eksposition og udviklingen af kardiale malformationer.

Hvad angår ASA, viste det sig i en metaanalyse, at indtagelse af ASA i første trimester overordnet set ikke var forbundet med en øget risiko for medfødte anomalier (OR = 1,33; 95% KI 0,94-1,89), men der blev observeret en øget risiko for gastroskisis (OR = 2,37; 95% KI 1,44-3,88) [8].

**NSAID og spontane aborter**

Den danske kohorteundersøgelse [4] blev kombineret med et case-kontrol-studie, hvori man belyste risikoen for tidlig abort blandt brugerne af NSAID. Cases (n = 4.268) var kvinder, der havde haft en registreret abort og havde indløst recept på NSAID i en forudgående periode på 12 uger. Kontrolgruppen omfattede primiparaer (n = 29.750), der havde været eksponeret for NSAID i første trimester, og som havde gennemført graviditeten. I undersøgelsen fandt man en signifikant association mellem anvendelse af NSAID under graviditeten og tidlig abort. Den justerede OR faldt, efterhånden som tidsintervallet mellem receptindløsningen og aborten steg. Således var OR 6,99 (95% KI 2,75-17,74) og 2,69 (95% KI 1,81-4,0), når der var henholdsvis en uge og 7-9 ugers interval mellem receptindløsningen og udskrivningsdatoen [4].

Ovennævnte studie havde dog flere indbyggede svagheder, deriblandt uvished om patienternes kompliance og manglende oplysninger om vigtige konfoundere som f.eks. indikationen for anvendelse af NSAID under graviditeten. Derfor besluttede *Li et al* at vurdere effekten af NSAID i en analyse af et prospektivt kohortestudie af risikofaktorer for tidlig abort (primært prænatal eksposition for magnetisk stråling). Fra 1996 til 1998 deltog 1.055 gravide kvinder i et interview, og udfaldet af samtlige graviditeter blev kortlagt indtil 20. gestationsuge. Efter justering for kendte risikofaktorer fandt man, at indtag af NSAID tidligt i graviditeten signifikant øgede risikoen for abort med 80% (*adjusted hazard ratio* = 1,8 (95% KI 1-3,2)). Risikoen for abort var højere, når NSAID blev indtaget omkring konceptionstidspunktet (5,6 (95% KI 2,3-13,7)) eller var anvendt længere end en uge (8,1 (95% KI 2,8-23,4)), hvilket indikerer et dosis-respons-forhold. Derimod

**Faktaboks**

Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) bør undgås til kvinder, som ønsker graviditet

NSAID bør undgås under hele graviditeten

Anvendelse af NSAID i første trimester formodes at øge risikoen for spontane aborter og udvikling af kardiale malformationer

Den observerede, absolutte risiko for udvikling af kardiale malformationer ved anvendelse af NSAID er lav (1,5%)

Anvendelse af NSAID i tredje trimester øger risikoen for tidlig lukning af ductus arteriosus, føtal nyreinsufficiens og forlænget blødningstid hos moder og barn og er kontraindiceret

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

øgede brug af paracetamol ikke risikoen for abort, hvorfor *confounding by indication* syntes at være usandsynligt [9].

**Konklusion**

På trods af stort forbrug af NSAID hos kvinder i den fertile alder er vores viden om de mulige negative effekter under en graviditet stadig sparsomme. Risikoen ved brug af NSAID i tredje trimester er velbeskrevet og omfatter præmatur lukning af ductus arteriosus, forstyrrelse af nyrefunktionen hos fosteret, forlænget blødningstid hos fosteret og moderen samt hæmning af uteruscontraktionerne. På baggrund af nye undersøgelser er der imidlertid også rejst mistanke om en øget risiko ved brug af NSAID tidligt i graviditeten: I to epidemiologiske undersøgelser har man påvist en signifikant association mellem indtagelse af NSAID og tidlig abort, særligt omkring konceptionstidspunktet eller ved mere end en uges anvendelse. Der er tale om et signal, der kræver nærmere undersøgelse i studier specifikt designet til formålet. Endelig har man i to registerstudier fundet en mulig sammenhæng mellem indtag af NSAID tidligt i graviditeten og udvikling af kardiovaskulære malformationer. Resultaterne af andre studier har dog ikke kunnet bekræfte dette. Den observerede, absolutte risiko for udvikling af kardiale malformationer var lav (1,5%) sammenholdt med en baggrundsrisiko på 0,8-1,0%. Med den foreliggende dokumentation er der således ikke belæg for, at man alene af hensyn til risikoen for fostermisdannelser tilråder abort til gravide kvinder, der har anvendt NSAID tidligt i graviditeten. Indtil flere data foreligger, bør anvendelse af

NSAID generelt frarådes under hele graviditeten. Ved tvingende indikation for behandling med NSAID tidligt i graviditeten bør lavest mulige dosis anvendes i kortest mulige tid ledsaget af fyldestgørende information til patienten.

Korrespondance: Steffen Thirstrup Pedersen, Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S. E-mail: sth@dkma.dk

Antaget: 13. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:139-44.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Cook JC, Jacobson CF, Gao F et al. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Research (Part B)* 2003;68:5-26.
- Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Källén BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Ferencz C, Correa-Villaseñor A, Loffredo CA et al. Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. *Percept Ped Cardiol* 5. New York: Futura Publishing Comp., 1997.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623-30.
- Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-74.

## Misoprostol – et sikkert præparat til igangsætning af fødsler?

Læge Dorthe Munch Andresen,  
jordemoder Johanne Siegumfeldt Jensen &  
professor Niels Ulbjerg

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,  
Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y

**Resume**

**Introduktion:** Igangsætning af fødsler med vaginal applikation af prostaglandin er en velkendt og anerkendt behandling. De senere år har man diskuteret effekt af og bivirkninger ved forskellige prostaglandinpræparater og -doseringer. Specielt er der beskrevet en øget forekomst af bivirkning ved anvendelse af misoprostol med applikation hver 4.-8. time. Formålet med dette studie var at sammenholde 50 µg misoprostol med dinoproston (3 mg) og 25 µg misoprostol i et regimen med applikation en gang i døgnet.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse

af tre perioder, hvor tre forskellige prostaglandinpræparater har været anvendt ved igangsættelse af fødsel.

**Resultater:** Tiden fra første vaginale prostaglandinapplikation til fødsel viser, at 50 µg misoprostol (25 timer) er klart mere potent end 25 µg (38 timer) og dinoproston (35 timer). Prisen herfor er øget forekomst af hyperstimulation (10% vs. 4% og 1%) og hyppigere sectio på indikationen foetus mortuus imminens. Fordelen ved 50 µg-doseringen er til gengæld færre sectio på indikationen dystoci, således at den samlede sectiohyppighed er uændret. Der er desuden sjældnere anvendelse af syntocinondrop, færre instrumentelle fødslinger, færre sfinkterrupturer og færre postpartale blødninger.

**Diskussion:** Valget synes at stå mellem en effektiv behandling med 10% risiko for hyperstimulation og en mindre effektiv behandling med øget risiko for et langvarigt forløb, instrumentel fødsel og sfinkterruptur.