

# **Kortvarig bruk av NSAIDs under svangerskapet**

– hva vet vi om effekten på fosteret?



Stud.med. Silje Bergersen  
Veileder: Professor Hege Thoresen

**Prosjektoppgave ved det Medisinske fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO**

APRIL 2014

# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>1</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>INNLEDNING .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>BAKGRUNN .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1</b>	<b>Ikke-steroide antiinflammatoriske midler.....</b>	<b>5</b>
4.1.1	Farmakologisk virkningsmekanisme.....	5
4.1.2	Ønskede effekter.....	6
4.1.3	Vanlige bivirkninger .....	7
4.1.4	Paracetamol.....	8
<b>4.2</b>	<b>NSAIDs som behandling ved svangerskapsrelaterte tilstander .....</b>	<b>8</b>
<b>4.3</b>	<b>Generelt om graviditet og legemidler .....</b>	<b>8</b>
4.3.1	Virkninger på fosteret.....	9
4.3.2	Klassifisering av de enkelte legemidlene etter antatt risiko.....	10
4.3.3	Behandlingspolitikk hos gravide.....	11
<b>4.4</b>	<b>Retningslinjer for bruk av NSAIDs under svangerskapet.....</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>METODEBESKRIVELSE .....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>RESULTATER OG DISKUSJON.....</b>	<b>13</b>
<b>6.1</b>	<b>NSAID-bruk generelt og blant gravide .....</b>	<b>13</b>
<b>6.2</b>	<b>Effekter i svangerskapet .....</b>	<b>14</b>
6.2.1	Infertilitet .....	14
6.2.2	Spontanabort.....	15
6.2.3	Medfødte misdannelser .....	15
6.2.4	Lukning av ductus arteriosus og utvikling av patent ductus arteriosus (PDA) .....	16
6.2.5	Pulmonal hypertensjon.....	17
6.2.6	Redusert nyrefunksjon.....	18
<b>6.3</b>	<b>Metodologiske aspekter (relevans, troverdighet og overførbarhet).....</b>	<b>19</b>
6.3.1	Studiedesign.....	19
6.3.2	Eksponering .....	19
6.3.3	Obstetriske indikasjoner .....	21
<b>6.4</b>	<b>Fremtiden.....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>22</b>
<b>8</b>	<b>LITTERATURLISTE .....</b>	<b>22</b>

# 1 ABSTRACT

## Objective

The purpose of this study is to examine what is known about the main fetal side effects when exposed to short-term use of NSAIDs during pregnancy. In addition it is examined how common the use of NSAIDs is in the general population, and among pregnant women in particular.

## Background

NSAIDs have three main desired effects; analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects. It is used to treat a variety of common conditions. NSAIDs act primarily through inhibition of the cyclooxygenase enzyme (COX), and inhibit prostaglandin synthesis. Prostaglandins play an important part in several of the body's physiological processes, and are known to have a central role in the ovulation, decidualization and implantation of the fertilized egg. NSAIDs mechanism of action and indications in the literature on the possible teratogenic effects is sufficient basis to exercise caution.

## Methods

This project is a systematic literature review, based on a literature search in the PubMed database and McMaster PLUS. In addition, various searches in the prescription register, the Journal of the Norwegian Medical Association, the Institute of Public Health and other relevant resources has been made.

## Results and conclusion

The prevalence of NSAID use among Norwegian, pregnant women is around 7 %. There are few good studies that have examined the fetal consequences of short-term NSAID use. The effect on fertility is uncertain. Some studies have shown an increased risk of spontaneous abortion and that the risk is higher when NSAIDs are used for more than one week. There seems to be no correlation between NSAID use and congenital malformations in general.

For effects in late pregnancy it is seen a significant constriction of the ductus arteriosus, and a dramatic decline in amniotic fluid volume and fetal urine production rate just hours after initiation of treatment. However, these effects seem to be reversible. There is a particular need for more studies that examine short-term NSAID use, particularly for effects in the 1st and 2nd trimester.

# 2 SAMMENDRAG

## Hensikt

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke hva man vet om de viktigste effektene på fosteret ved kortvarig bruk av NSAIDs under svangerskapet. I tillegg undersøkes hvor vanlig NSAID-bruk er i befolkningen generelt, og blant gravide kvinner spesielt.

## Bakgrunn

NSAIDs har tre ønskede hovedeffekter; smertelindrende, betennelsesdempende og febersenkende effekt, og de brukes for å behandle en rekke vanlige tilstander. NSAIDs virker primært gjennom inhibering av syklooksygenase-enzymet (COX), og hemmer prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner inngår i flere av kroppens fysiologiske prosesser, og er vist å ha en sentral rolle blant annet i ovulasjonsprosessen, decidualisering og implantasjon

av det befruktede egget. NSAIDs virkningsmekanisme og indikasjoner i litteraturen på mulig fosterskadelige effekter er grunnlag nok til å utvise forsiktighet.

### **Metoder**

Oppgaven er i hovedsak basert på en systematisk litteraturgjennomgang etter et litteratursøk i databasen PubMed, samt McMaster PLUS. I tillegg er det gjort diverse søk i reseptregisteret, Tidsskrift for Den norske legeforening, folkehelseinstituttet og andre relevante kilder.

### **Resultater og konklusjon**

Eksponeringsprevalensen for NSAIDs blant norske, gravide kvinner er ca. 7 %. Det finnes få gode studier som har undersøkt de føtale konsekvensene av kortvarig NSAID-bruk. Effekten på fertilitet er usikker. Noen studier har vist økt risiko for spontanabort, og at risikoen er høyere når NSAIDs brukes mer enn én uke. Det synes ikke å være noen sammenheng mellom NSAID-bruk og medfødte misdannelser generelt.

For effekter sent i svangerskapet ses signifikant konstriksjon av ductus arteriosus, og en dramatisk nedgang i amnionvæskevolum og føtal timediurese bare timer etter oppstart av behandling. Disse effektene synes dog å være reversible. Det er et særlig behov for flere studier som undersøker kortvarig NSAID-bruk, spesielt for effekter i 1. og 2. trimester.

## **3 INNLEDNING**

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler, NSAIDs, er blant de mest brukte legemidlene i Norge og på verdensbasis (1, 2). De er også blant de vanligste legemidlene som forskrives til gravide kvinner (3). Flere typer NSAIDs fås i tillegg kjøpt reseptfritt på apoteket, og er dermed lett tilgjengelig for folk flest, inkludert kvinner i fertil alder, gravide og ammende (4-7). Vanlige indikasjoner for bruk av NSAIDs er alt fra trivielle tilstander som hodepine og menstruasjonsmerter, akutte inflammatoriske tilstander som brudd, forstuvninger og bløtvevsskader, til mer sammensatte kroniske leddsmarter ved for eksempel reumatoid artritt (2). Tross god effekt ved nevnte tilstander, kompliseres bruken av vanlige og potensielt alvorlige bivirkninger.

NSAIDs utgjør ofte basis i førstelinjeterapi ved en rekke tilstander som også forekommer under svangerskapet (8). I tillegg kan vanlige svangerskapsplager, som forverring av migrene samt bekken-/ryggsmarter, kreve medikamentell behandling der NSAIDs i utgangspunktet vil være et naturlig valg. Mange steder har NSAIDs også vært i utstrakt bruk på obstetriske indikasjoner, blant annet som rihemmende middel (4).

Mulig fosterskadelige effekter som følge av NSAID-bruk under svangerskapet har vært kjent siden 1890-tallet (9). Flere studier viste tidlig en antatt økende risiko for blant annet spontanabort (6, 10, 11), og senere har en rekke ugunstige effekter for både mor og barn blitt linket til denne medikamentgruppen. Større studier og oppsummert litteratur har dog i mange tilfeller ikke funnet tilsvarende sammenheng, eller de har ikke kunnet konkludere med sikkerhet. Retningslinjene for bruk inneholder derfor store forbehold. Fordi NSAIDs er så vanlig og mye brukt, både i og utenfor svangerskap, vil selv små økninger i risiko for fosterskadelige effekter ha avgjørende betydning for folkehelsen (12).

I denne oppgaven vil jeg ta for meg kortvarig bruk av NSAIDs under svangerskapet, og forsøke å oppsummere hva vi vet om effekten på fosteret. Med kortvarig menes her akutt,

tilfeldig bruk. Det vil si at jeg har valgt å se bort fra langvarig bruk som skyldes kroniske tilstander som for eksempel reumatoid artritt og inflammatorisk tarmsykdom. Å definere hva som er kortvarig er i seg selv problematisk, men her er det altså tenkt som tilfeldig bruk, ved behov, for akutte tilstander. Jeg har valgt å ikke sette noe eksakt tidsintervall. I tillegg vil jeg se på hvor utstrakt bruken av NSAIDs er blant gravide, særlig i Norge, samt hva retningslinjene sier om bruk under svangerskapet.

Det finnes mye relevant og oppdatert kunnskap om NSAIDs og graviditet, men mange av studiene er gjort på nettopp kronisk bruk. Jeg har valgt å legge særlig vekt på studier som omfatter både reseptfrie og reseptbelagte NSAIDs, for å få et mer helhetlig bilde av bruken og effektene deretter. Jeg har valgt å kun se på effekter i løpet av svangerskapet, ikke ved amming. Fordi dette er et begrenset prosjekt har jeg kun tatt med de viktigste og best dokumenterte effektene. Paracetamol nevnes kort, men vil i denne oppgaven ikke anses som en del av NSAID-gruppen.

## **4 BAKGRUNN**

### **4.1 Ikke-steroid antiinflammatoriske midler**

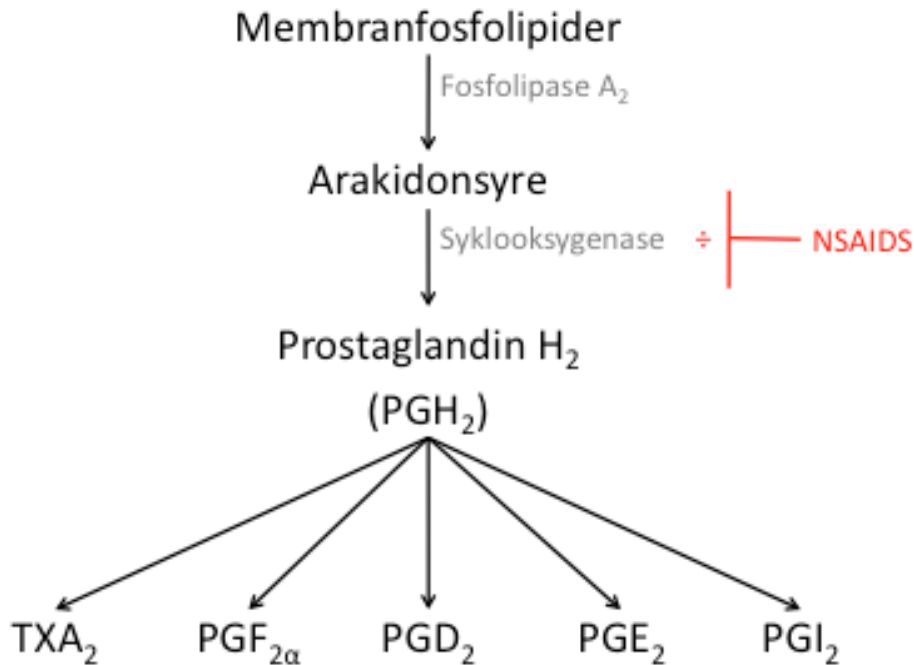
Acetylsalisylsyre regnes som stereotypen innen NSAIDs, og ble introdusert for klinisk medisin allerede på 1890-tallet. Det finnes i dag mer enn 50 ulike typer NSAIDs på det globale markedet (2). De mest brukte er ibuprofen, naproksen, diklofenak og piroksikam (13, 14).

Alle NSAIDs er i utgangspunktet reseptpliktige, men noen preparater er unntatt denne plikten i lave doser og små forpakninger. I Norge gjelder dette følgende NSAIDs: ibuprofen, naproksen, diklofenak og acetylsalisylsyre (15).

#### **4.1.1 Farmakologisk virkningsmekanisme**

De ulike typene NSAIDs grupperes etter sine kjemiske karakteristika (16). Selv om det er individuelle forskjeller, virker alle primært gjennom inhibering av syklooksigenase (COX)-enzymet, som dermed hemmer prostaglandinsyntesen. Prostaglandinsyntesen består av flere trinn, og NSAIDs virker direkte på COX-enzymet slik at omdannelsen av arakidonsyre til prostaglandiner og tromboksaner hemmes (se figur 1) (2).

Prostaglandiner har hormonliknende effekt, og inngår i flere av kroppens fysiologiske prosesser. De har mange og ofte motsatt rettede virkninger. Blant disse kan nevnes vasodilasjon/-konstriksjon, bronkiedilasjon/-konstriksjon, myometriekontraksjon med mer. Særlig interesse har det vært rundt deres virkning på blodplatene, samt deltagelsen i inflammatoriske prosesser (17). Prostaglandiner er vist å spille en sentral rolle i ovulasjonsprosessen gjennom å stimulere granulocellene og medvirke til at oocyt-kumuluskomplekset ekspanderer og løsner fra follikkelveggen. Prostaglandiner er også avgjørende for å øke vaskulær permeabilitet ved decidualisering og implantasjon av det befruktete egget i livmoren (18).



Figur 1: Forenklet oversikt over prostaglandinsyntesen, med endeproduktene TXA<sub>2</sub> (tromboksen A<sub>2</sub>), PGF<sub>2α</sub> (prostaglandin F<sub>2α</sub>), PGD<sub>2</sub> (prostaglandin D<sub>2</sub>), PGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>) og PGI<sub>2</sub> (prostaglandin I<sub>2</sub>).

Det finnes to kjente isoformer av COX-enzymet; COX-1 og COX-2. Mye tyder på at det også kan finnes andre COX-enzymene som genererer prostaglandiner, men disse er foreløpig ikke fullstendig karakterisert. COX-1 er et enzym som finnes i de fleste vev, blant annet i blodplater og mageslimhinne, og som uttrykkes konstitutivt. COX-2 derimot induseres i inflammasjonsceller når disse skades, infiseres eller aktiveres på annen måte (2).

De fleste tradisjonelle NSAIDs inhiberer begge disse isoenzymene, dog i ulik grad (2). Enzymhemmingen er kompetitiv reversibel, med unntak av acetylsalisylsyre, som hemmer irreversibelt (16). Man har også funnet at noen typer NSAIDs i stor grad selektivt hemmer COX-2-enzymet i terapeutiske doser. Disse kalles med en fellesbetegnelse koksiber (2).

#### 4.1.2 Ønskede effekter

Tross at de er heterogene som gruppe, deler NSAIDs i større eller mindre grad de samme terapeutiske effektene, og bivirkningene (16). De tre hovedeffektene er:

*Antiinflammatorisk (betennelsesdempende) effekt:*

En inflammatorisk reaksjon koordineres av mange mediatorer. NSAIDs virker betennelsesdempende hovedsakelig gjennom de komponentene av en immunrespons der prostaglandiner spiller en avgjørende rolle, nemlig vasodilatasjon, ødem og smerte (2).

*Analgetisk (smertelindrende) effekt:*

NSAIDs virker effektivt mot mild til moderat smerte, særlig hvis årsaken skyldes inflammasjon eller vevsskade. De virker hovedsakelig på to måter; perifert og sentralt. Perifert sensitiviserer prostaglandiner nociseptorer for inflammatoriske mediatorer, og når prostaglandinsyntesen hemmes ved NSAID-bruk motvirkes denne effekten. Sentralt vil

hemming av prostaglandinsyntesen senke transmisjonen fra afferente smertefibre til nevroner i dorsalthornet (2).

*Antipyretisk (febersenkende) effekt:*

Kroppstemperatur reguleres i et senter i hypothalamus som kontrollerer balansen mellom varmeproduksjon og varmetap. Når feber oppstår skyldes det en forstyrrelse i denne hypothalamiske termostaten, slik at settpunktet for kroppstemperatur heves. Dette skjer gjennom frigjøring av interleukin-1, som igjen frigjør prostaglandiner i sentralnervesystemet og hever settpunktet. NSAIDs reverserer denne prosessen gjennom å hemme prostaglandindannelsen. Når "termostaten" er ved normalt settpunkt igjen, aktiveres kroppens temperaturregulerende mekanismer (svetting, dilatasjon av overfladiske blodårer med mer) for å redusere kroppstemperaturen (2).

Det antas at den antiinflammatoriske effekten av NSAIDs, og til en viss grad den analgetiske og antipyretiske, i hovedsak skyldes hemming av COX-2-enzymet, mens det antas at de uønskede effektene (bivirkningene), særlig de gastrointestinale, stort sett er et resultat av COX-1-hemming (2).

#### **4.1.3 Vanlige bivirkninger**

Bivirkninger av NSAIDs er vanlig, og ofte en klinisk utfordring fordi de i noen tilfeller kan være svært alvorlige (2). Dette gjelder særlig ved høye doser og langvarig bruk (19). Det var knyttet stort håp til introduksjonen av koksibene i klinisk bruk på 1990-tallet med hensyn til bivirkningsprofil. Og selv om disse har færre gastrointestinale bivirkninger, tolereres de ikke på langt nær så godt som man først hadde håpet. Særlig bekymring har det vært rundt de kardiovaskulære effektene (2, 20). De viktigste bivirkningene av NSAIDs er:

*Gastrointestinal irritasjon:*

Uønskede gastrointestinale hendelser er den vanligste bivirkningen ved bruk av NSAIDs. Det kan dreie seg om alt fra dyspeptiske symptomer, diaré og kvalme, til livstruende magesblødninger og perforasjoner. Årsaken til denne effekten på mage-/tarmsystemet antas å skyldes NSAIDs virkning på COX-1 mediert prostaglandinsyntese. Prostaglandiner i mageslimhinnen hemmer normalt syresekresjon og beskytter mukosa (2).

Det er sammenheng mellom dose av NSAID og ulcussykdom, og man bør alltid tilstrebe lavest mulig dose i kortest mulig tid. Intermitterende behandling er å foretrekke. Alternativt kan prostaglandinanaloger som misoprostol, protonpumpehemmer eller annen ulcusprofylakse overveies hos risikopasienter (19).

*Renal påvirkning:*

Hos friske utgjør NSAIDs sjelden noen risiko med hensyn til nyrefunksjon. Men hos spesielt mottakelige pasienter, blant annet nyfødte, eldre og pasienter med hjerte-, lever- eller nyresykdom, kan NSAIDs gi akutt nyresvikt gjennom redusert nyregjennomblødning og natriumretensjon. Dette er imidlertid reversibelt dersom man seponerer legemidlet (2, 19). Effekten antas å skyldes hemming av syntesen av særlig PGE<sub>2</sub>, som normalt er involvert i vedlikehold av nyregjennomblødning. Kronisk, høyt forbruk av NSAIDs kan også gi nefropati, med kronisk nefritt og renal papillær nekrose (2).

*Kardiovaskulær påvirkning:*

Det har lenge vært kjent at NSAIDs kan motvirke effekten av antihypertensiva. Det siste tiåret er det imidlertid oppstått bekymring for om NSAIDs også administrert alene kan ha en

tendens til å øke blodtrykket, og dermed disponere for andre kardiovaskulære hendelser som hjerneslag og myokardinfarkt. Disse kardiovaskulære bivirkningene har særlig vært linket til de selektive COX-2-hemmerene, men det kan synes nå som at dette er en effekt som også gjelder de fleste andre typer NSAIDs (2).

#### *Blødningstendens:*

Alle NSAIDs, med unntak av koksibene, kan gi økt blødningstendens gjennom sin hemmende effekt på blodplateaggregering, mest uttalt er dette for acetylsalisylsyre (19).

#### *Hudreaksjoner:*

Utslett er en vanlig bivirkning av NSAIDs. Det kan variere fra milde erytematøse, urtikarielle og fotosensitive reaksjoner, til mer alvorlige og potensielt dødelige, men sjeldne sykdommer (2).

#### *Andre:*

Av andre, noe sjeldnere, bivirkninger kan nevnes bronkiekonstriksjon, cerebral påvirkning, leversykdom og benmargsforstyrrelser (2).

### **4.1.4 Paracetamol**

Paracetamol (acetaminofen) er et interessant unntak fra den stereotype NSAID-gruppen. Mens det har utmerkede analgetiske og antipyretiske egenskaper, som kan spores tilbake til inhibering av prostaglandinsyntese i sentralnervesystemet, har det ingen eller kun svak antiinflammatorisk aktivitet. Paracetamol har heller ikke samme bivirkninger på blodplatene og mageslimhinnen som tradisjonelle NSAIDs, og bivirkningsbelastningen er generelt mindre (2).

Det forskes på om paracetamols CNS-spesifisitet kan skyldes at det selektivt virker på et annet type isoenzym, COX-3, og at denne formen av enzymet hovedsakelig befinner seg i sentralnervesystemet hos noen arter. Dette er foreløpig ikke bekreftet, og det er også postulert andre teorier (2).

## **4.2 NSAIDs som behandling ved svangerskapsrelaterte tilstander**

Prostaglandiner har en viktig rolle i å starte og vedlikeholde fødsel, samt i regulering av nyregjennomblødning hos fosteret og placentafunksjon (4, 21). Dette har man i flere år utnyttet ved tilstander i svangerskapet der det vil være gunstig at prostaglandinsyntesen hemmes. Grunnet sin virkningsmekanisme har NSAIDs derfor lenge vært brukt på obstetriske indikasjoner, stort sett som lav-dose behandling. Dette omfatter blant annet bruk av NSAIDs som rihemmende middel ved truende preterm fødsel (3, 4, 21), som preeklampsi profylakse, mot gjentatt abort ved antifosfolipidsyndrom (4) og som behandling av polyhydramnion (3, 21).

## **4.3 Generelt om graviditet og legemidler**

I utgangspunktet tåler gravide kvinner legemidler like godt som andre (22). Men grunnet fysiologiske forandringer under svangerskapet (blant annet økt væskevolum, økt nyregjennomblødning, endret metabolsk aktivitet i leveren) kan farmakokinetikken for



enkelte legemidler endres. Disse endringene opptrer allerede i første trimester, men er oftest mest uttalt i siste trimester. I noen tilfeller kan det derfor være nødvendig med dosejustering (22, 23).

Grunnet opplagte etiske problemer med medikamenteksperimenter under fosterutviklingen, blir gravide kvinner vanligvis ekskludert fra legemiddelstudier. Som resultat av dette henger framstegene i behandlingen av gravide betydelig etter de samme tilstandene og medikamentene som brukes til behandling av ikke-gravide (23).

#### 4.3.1 Virkninger på fosteret

##### *Transplacentær passasje:*

Placenta (morkaken) er forbindelsen mellom mor og foster, og spiller en avgjørende rolle i fosterets utvikling. Placentas viktigste funksjoner er å forsyne fosteret med næringsstoffer og oksygen, samt fjerne karbondioksid og andre avfallsstoffer. I tillegg er placenta en endokrin kjertel, kroppens største i siste del av svangerskapet, og produserer en rekke hormoner (24). Placenta har også en viktig funksjon som selektiv barriere og detoksifiseringsorgan, og beskytter fosteret mot skadelige effekter av eksogene og endogene toksiner. Denne funksjonen skyldes hovedsakelig placentære ABC-transportproteiner, som aktivt pumper ut uønskede substanser mot en konsentrasjonsgradient (25).

Avhengig av blant annet molekylstørrelse, lipidløselighet og ionisering, passerer legemidler placenta i ulik grad stort sett gjennom passiv diffusjon eller aktiv transport. I prinsippet må man regne med at de fleste legemidler kan nå fosteret (22, 23). Betydningen av passasjehastighet varierer, avhengig om det er snakk om kortids- eller langtidsbehandling (22).

##### *Teratogene (fosterskadelige) effekter:*

Fosterutviklingen er en komplekst regulert prosess som avhenger av et fint samspill mellom mange mekanismer (22). Morfogenese er utvikling av form og struktur i dannelsen av et foster, og kontrolleres av celler som gir differensialvekst. Forstyrrelser i denne differensieringen grunnet genetiske mutasjoner, teratogen eksponering eller en kombinasjon av disse, resulterer i dysmorfogenese og utvikling av strukturelle defekter. Blant disse inngår både misdannelser og deformasjoner (26). I tillegg kan det oppstå funksjonelle forstyrrelser og feil i mental utvikling. Sannsynligvis er kjemiske stoffer, herunder legemidler, ansvarlig for kun en liten del av disse fosterskadene. Noen stoffer er teratogene gjennom å virke cytotoxisk og føre til celledød. Andre forstyrrer cellevekst og genaktivering (22).

##### *Tidspunkt for eksponering:*

Avhengig av tidspunktet for eksponering av teratogene stoffer blir effektene på embryo/foster ulik (22). Særlig mottakelighet ses i kritiske, eller såkalt sensitive, perioder, som vanligvis korresponderer til perioder med aktiv differensiering og morfogenese. Derfor kan potente teratogene stoffer ha liten eller ingen effekt på utviklingen av embryo/foster, dersom de administreres før eller etter den kritiske perioden (26).

Skader på det befruktete egget inntil tre uker etter befruktning fører oftest til abort, mens skader senere i svangerskapet enten kan gi abort eller fosterskadelig effekt (22).

Tidsintervallet fra 3. til 11. uke etter befruktning er særlig kritiske, fordi det er da organdannelsen i hovedsak foregår (22, 26). Risikoen ved legemiddelbehandling av gravide er derfor størst de første tre månedene av fosterutviklingen (1. trimester). Mindre misdannelser,

vekstforstyrrelser og funksjonelle defekter kan imidlertid også oppstå senere i svangerskapet (22).

#### *Identifisering av teratogene effekter:*

Å fastslå eller forutse om et stoff er fosterskadelig er vanskelig. Man kan få indikasjoner gjennom å vite noe om dets kjemiske struktur, virkningsmekanisme og passasje gjennom placenta (22). Videre gir dyreforsøk viktig informasjon, men grunnet betydelige artsforskjeller er det vanskelig å ekstrapolere og dra slutninger om mulig risiko hos mennesket (22, 23). Det er viktig å være klar over at tilfredsstillende epidemiologiske data ofte mangler (22). I tillegg forekommer medfødte misdannelser sjelden og etiologien er ofte multifaktoriell, slik at det kan være vanskelig å fange opp en eventuell teratogen effekt av legemiddelet (23, 26).

### **4.3.2 Klassifisering av de enkelte legemidlene etter antatt risiko**

Fordi identifisering av teratogene effekter som nevnt ovenfor er problematisk, finnes det i mange tilfeller ikke sikkert grunnlag for å avgjøre om et legemiddel er trygt å bruke under svangerskapet. Dette igjen vanskeliggjør arbeidet med å utforme retningslinjer. I praksis bør man legge til grunn store sikkerhetsmarginer for å unngå fosterskade. På den annen side må man alltid veie en eventuell risiko opp mot kvinnens behov for behandling (22).

I Norge har man laget en firedelt inndeling for klassifisering av legemidler, alt etter hvor risikable eller trygge de antas å være ved bruk under svangerskapet. I denne inndelingen ligger også en vurdering av med hvor stor sannsynlighet man kan trekke konklusjoner om det enkelte legemidlet (22). Andre land igjen har egne, tilsvarende inndelinger for vurdering og gradering av legemidlene med hensyn til sikkerhet i svangerskapet. USA bruker bokstavene A-D og X, mens Australia bruker A, B1-3, C, D og X (4). Den norske inndelingen er som følger:

#### *Legemidler som med stor sannsynlighet kan antas å ikke være teratogene eller ha andre uheldige virkninger under graviditet:*

Denne gruppen omfatter legemidler som enten er vist å være uten fosterskadelig effekt hos mennesker i kontrollerte studier, eller som har vært i utstrakt bruk over lengre tid uten at det har fremkommet mistanke om teratogene eller andre skadelige effekter. Gruppen omfatter blant annet penicilliner, paracetamol, antacida, folat og jernpreparater (22).

#### *Legemidler som det ut fra de tilgjengelige opplysninger ikke kan trekkes sikre konklusjoner om:*

Herunder kommer flertallet av legemidlene. Årsakene til usikkerheten kan være mange. Enten kan erfaringsgrunnlaget være utilstrekkelig fordi legemidlet er for lite brukt. I andre tilfeller kan det være gjort en del systematiske studier, men at resultatene av disse ikke gir entydig svar. Gruppen omfatter blant annet benzodiazepiner, antidepressiva, antipsykotika og adrenerge beta-2-reseptagonister (22).

#### *Legemidler som med sikkerhet eller stor sannsynlighet er teratogene:*

Inneholder en gruppe legemidler som i regelen er kontraindisert under svangerskapet, med visse unntak. Gruppen omfatter blant annet diverse cytostatika, de fleste antiepileptika, retinoider, perorale antikoagulantia og ACE-hemmere (22).

#### *Legemidler som kan skade det nyfødte barn om det gis i siste del av svangerskapet eller under*

*fødsel:*

Listen her er lang. Den omfatter blant annet legemidler som virker på sentralnervesystemet og kan fremkalle hypotoni, respirasjonsdepresjon og psykomotorisk påvirkning av det nyfødte barnet, for eksempel narkosemidler, opioidanalgetika, hypnotika, sedativa og antipsykotika. Andre ugunstige effekter av visse legemidler (acetylsalisylsyre og andre NSAIDs) kan være blødningstendens, rihemmende effekt og lukning av ductus arteriosus (22).

### **4.3.3 Behandlingspolitikk hos gravide**

Den generelle anbefalingen i forhold til bruk av legemidler under svangerskapet i Norge er tilbakeholdenhet, særlig i første trimester. Dette gjelder også for reseptfrie preparater (22). Enkelte kvinner vil dog grunnet egen sykdom være avhengig av medikamenter i tiden før og under svangerskapet. Det kan være kvinner med for eksempel epilepsi, diabetes, alvorlig astma eller narkolepsi. Disse utgjør en egen gruppe, og omfattes ikke av de generelle retningslinjene som følger (27).

*Reseptbelagte medikamenter:*

Kun et fåtall medikamenter er beviselig sikre ved bruk under svangerskapet, og flere legemidler som man tidligere trodde var trygge, er senere trukket for bruk av gravide. Forskriving av legemidler til gravide innebærer å hele tiden balansere antatt gunstig effekt for kvinnen, mot mulig skadelige effekter for fosteret. Det er et generelt prinsipp å bare forskrive kjente og godt dokumenterte medikamenter, i lavest mulig effektive dose, og bare når den positive effekten for kvinnen overgår risikoen for fosteret (27). Forsiktighet bør utvises hos unge kvinner generelt, fordi kvinnen ofte er noen uker inn i den kritiske perioden av svangerskapet før hun vet at hun er gravid. Så langt det er mulig bør en derfor sikre seg at svangerskap ikke foreligger før legemidler med potensiell teratogen effekt forskrives (22).

*Reseptfrie medikamenter:*

Tross den utstrakte bruken av reseptfrie legemidler er få av disse fastslått å være trygge for gravide. Et generelt prinsipp er at gravide bør begrense bruken av disse så mye som mulig. Svangerskapet kan likevel gi mange plagsomme symptomer, som kvalme, oppkast, halsbrann og forstoppelse, og reseptfrie medikamenter kan lindre disse (27).

I Norge anbefales alle gravide, samt kvinner som planlegger å bli gravide, å ta folsyretilskudd, 0,4 mg daglig, under første del av svangerskapet. Det er vist at dette beskytter mot misdannelser hos barnet, særlig leppe-/ganespalte og nevrallrørsdefekter (22, 27). I tillegg anbefales daglig inntak av tran, for å sikre tilførsel av vitamin D og omega-3-fettsyrer (27).

## **4.4 Retningslinjer for bruk av NSAIDs under svangerskapet**

De norske anbefalingene for bruk av NSAIDs under svangerskapet er svært generelle og åpner for klinisk skjønn. Kort oppsummert sier de følgende:

*NSAIDs bør ikke brukes uten spesielle indikasjoner under svangerskap.* Dette begrunnes med at alle NSAIDs er assosiert med økt forekomst av spontanabort. I tillegg er de assosiert med nedsatt fertilitet hos kvinner og mulig økt risiko for medfødte misdannelser, selv om sistnevnte er avkreftet i noen større studier (28). Tross motstridende data, gir selve virkningsmekanismen for alle disse virkestoffene grunn til en viss tilbakeholdenhet (19).

*Videre bør NSAIDs unngås i tredje trimester, fordi de demper riaktiviteten, øker blødningstendensen hos mor og barn, reduserer fosterets nyrefunksjon og kan gi lukning av ductus arteriosus med pulmonal hypertensjon hos fosteret/barnet (28).*

*Koksiber skal ikke brukes av gravide, da erfaring med bruk hos gravide mangler (19).*

I nabolandet vårt Danmark frarådes NSAIDs generelt under hele graviditeten (28).

Det internasjonale oppslagsverket Uptodate.com kommer med følgende anbefalinger: Kvinner som planlegger å bli gravide bør unngå NSAIDs inntil enten graviditet er bekreftet eller menstruasjon oppstår. Dette begrunnes med medikamentenes mulige effekt på implantasjon av egget. Kvinner bør også gjøres oppmerksom på muligheten for at NSAID-preparater kan være assosiert med en liten økt risiko for spontanabort før gestasjonsuke 20. Dette er særlig viktig for kvinner som har en tidligere historie med spontanabort. Fra gestasjonsuke 30 og ut svangerskapet, anbefales det at NSAIDs unngås helt, grunnet risikoen for prematur lukning av ductus arteriosus, med unntak av lav-dose acetylsalisylsyre gitt på obstetriske indikasjoner (29).

## 5 METODEBESKRIVELSE

Denne prosjektoppgaven er et litteraturstudium, og følgelig er innsamling av publikasjoner og annen kunnskap basert på systematisk litteratursøk, hovedsaklig i søkedatabasen PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Med utgangspunkt i boken "Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag" (30) har jeg utformet en søkestrategi, for å finne den mest relevante og oppdaterte kunnskapen i forhold til min problemstilling. Jeg har arbeidet med å bryte ned spørsmålet mitt, og blant annet utarbeidet såkalte "nøkkelord" som dekker de viktigste elementene i problemstillingen (se søkeord). Søket ble gjort første gang i juni 2012, og siste gang i februar 2014, slik at nye, relevante artikler har blitt vurdert fortløpende. Jeg har brukt følgende søkeord, i ulike kombinasjoner (se tabell 1).

Tabell 1: Søkestrategi benyttet i PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

<b>Short-term</b> OR <b>Exposure</b>	AND/OR	<b>NSAIDs</b>	AND/OR	<b>Pregnancy</b>	AND/OR	<b>Fetus</b> OR <b>Safety</b> OR <b>Outcome</b> OR <b>Adverse effects</b>
---	--------	---------------	--------	------------------	--------	--

Jeg har begrenset søket til kun å omfatte litteratur basert på humane studier, skrevet på engelsk eller norsk, samt som er publisert de siste ti årene. Det endelige utvalget av artikler er gjort med utgangspunkt i min egen vurdering av tittel- og abstractrelevans i forhold til problemstillingen, i samråd med veileder. Jeg har i tillegg sett mye på referanselistene til særlig relevante artikler for å finne mer litteratur, selv om noen av disse ikke oppfyller de ovennevnte inklusjonskriteriene. Videre har jeg brukt funksjonen "related citations", hvor PubMed foreslår andre aktuelle artikler basert på en ordalgoritme som finner artikler som likner på den du er inne på. Jeg har valgt å ikke begrense søket i forhold til type artikkel, slik at jeg har inkludert både systematiske oversikter, meta-analyser, primærstudier og andre formater.

I tillegg til søket i PubMed har jeg søkt i kunnskapspyramiden McMaster PLUS. Her var jeg nødt til å gjøre et mer åpent søk, da jeg fikk svært begrenset med treff ved bruk av tidligere nevnte søkestrategi. Jeg brukte derfor bare søkeordene "NSAIDs" og "pregnancy". Av

retningslinjer fikk jeg ett relevant treff i oppslagsverket Uptodate. Jeg fikk også to relevante treff under kvalitetssikrede enkeltstudier.

Jeg har også gjort et enkelt søk direkte i Tidsskrift for Den norske legeforening, med søkeord som "nsaids", "legemidler" og "svangerskap", for å plukke opp eventuelle artikler skrevet på norsk som ikke er oppført i de store databasene.

For informasjon om legemiddelbruk i Norge, da særlig NSAID-bruk, har jeg brukt folkehelseinstituttets hjemmesider. Under "Norgeshelsa" fant jeg statistikk om helse, sykdom og risikofaktorer i den norske befolkningen. Videre gjorde jeg et søk i Reseptregisteret for å finne eksakte tall over bruk av NSAIDs blant norske kvinner i fertil alder, uavhengig av svangerskap. "Fertil alder" har jeg i dette tilfellet definert som alder fra og med 15 år til og med 44 år. Jeg valgte følgende søkekriterier:

- Legemiddel: M01A – Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ekskl. steroider.
- Periode: 2012.
- Alder: 15 – 44 år.
- Kjønn: Kvinne.
- Måltall: Antall brukere og befolkningsgrunnlag.
- Bosted: Hele landet.

Som bakgrunnsstoff i forhold til NSAIDs, deres virkningsmekanisme, indikasjoner for bruk osv. har jeg brukt lærebøker innen farmakologi som er tilgjengelig både på nett og via medisinsk bibliotek på Rikshospitalet. Jeg har også brukt oppslagsverkene "Store Medisinske leksikon" og "Norsk elektronisk legehåndbok" på nett ved noen anledninger. For norske retningslinjer angående legemidler og graviditet har jeg særlig brukt Norsk legemiddelhåndbok, i tillegg til nasjonale faglige retningslinjer utviklet av Sosial- og Helsedirektoratet: Retningslinjer for svangerskapsomsorgen.

## **6 RESULTATER OG DISKUSJON**

### **6.1 NSAID-bruk generelt og blant gravide**

Basert på søket i Reseptregisteret fant jeg 180 658 registrerte brukere av NSAIDs (ATC-gruppe: M01A) i 2012. Dette utgjør ca 18,2 % av befolkningsgrunnlaget i den angitte aldersgruppen (15 – 44 år), som var 991 940 (14). Fordi dette søket er gjort i Reseptregisteret gjelder tallene kun reseptbelagte NSAIDs. Og fordi reseptfrie NSAIDs utgjør en stor gruppe som er mye brukt, er tallene i realiteten mye høyere. Reseptregisteret skriver følgende: "Det er mange reseptfrie preparater i ATC-gruppen M01A. Vær oppmerksom på at det totale antall brukere av smertestillende midler derfor er høyere enn det som er registrert i Reseptregisteret" (14). For fullstendig oversikt over tallene, se tabell 2.

Norske studier tyder på at hele åtte av ti gravide kvinner bruker reseptfrie legemidler i løpet av svangerskapet, og at over halvparten bruker reseptbelagte legemidler (31-33). Til tross for disse høye tallene viser undersøkelser både nasjonalt og internasjonalt at de fleste kvinner har en restriktiv holdning til, og høyere terskel for å bruke legemidler når de er gravide (34). Smertestillende og antibiotika er de mest brukte legemidlene under svangerskapet i Norge. Likevel er NSAIDs også den medikamentgruppen med størst nedgang i bruken i løpet av svangerskapet (34).

Tabell 2: Antall kvinner i aldersgruppen 15 – 44 år som fikk minst en resept på NSAIDs i 2012 (14).

Medikament-gruppe	År	Kjønn	Bosted	Alder (år)	Antall brukere	Befolknings-grunnlag	%
M01A	2012	Kvinne	Hele landet	15 – 19	16 963	157 372	10,8
				20 – 24	24 815	163 797	15,1
				25 – 29	26 118	159 971	16,3
				30 – 34	29 272	161 345	18,1
				35 – 39	36 328	166 772	21,8
				40 – 44	47 162	182 683	25,8
				<b>15 – 44</b>	<b>180 658</b>	<b>991 940</b>	<b>18,2</b>

Frekvensen for NSAID-bruk under svangerskapet er rapportert å være fra 5-20 % i ulike studier (7, 11, 33). I en nylig publisert artikkel basert på Den norske mor og barn-undersøkelsen, svarte 6511 (7,2 %) av 90 417 inkluderte gravide kvinner, at de brukte ett eller flere av fire på forhånd definerte typer NSAIDs (både reseptfrie og reseptbelagte) i løpet av svangerskapet (8). Den samme studien viste også, som nevnt ovenfor, en nedgang i bruken av NSAIDs utover i svangerskapet; 3529 (3,9 %) i første trimester, 2363 (2,6 %) i andre trimester og kun 1140 (1,3 %) i tredje trimester. Av de fire typene NSAIDs som ble undersøkt, ibuprofen, diclofenak, naproksen og piroksikam, var ibuprofen overlegent mest brukt, og utgjorde 5325 (5,9 %) av de rapporterte 6511 (7,2 %) (8).

I en amerikansk artikkel ble det samlet inn data fra to store, nasjonale kasus-kontroll studier med gravide kvinner, i perioden 1976 – 2004, for å se på bruken av reseptfrie legemidler (7). I begge studiene var paracetamol det vanligst brukte reseptfrie preparatet, med minst 65,5 % eksponert i løpet av svangerskapet. Ibuprofen var nest vanligst, med ca 15 % eksponerte. Begge disse medikamentene er tilgjengelige på apoteket uten resept både i Norge og de fleste andre land. Studiene viste også at selv om bruken av noen medikamenter, som for eksempel acetylsalisylsyre, har vist nedgang, har den generelle trenden vært en økning de siste 20-30 årene. Dette gjelder blant annet for ibuprofen, naproksen og paracetamol (7).

## 6.2 Effekter i svangerskapet

### 6.2.1 Infertilitet

Det finnes flere eksempler på kvinner som har forsøkt å bli gravide, men som ikke har lyktes så lenge de har brukt ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Når de så har sluttet med medikamentene, har svangerskap oppstått kort tid etterpå (18, 35). Dyrestudier av bl.a. mus som mangler COX-enzymet, samt noen kontrollerte humane studier, har vist at hemming av eller mangel på syklooksigenaseenzymer kan føre til utsatt eller uteblitt egglosning (4, 18). Luteinisering uten follikkelruptur er beskrevet som en årsak til infertilitet (35).

Ingen av studiene generert ved litteratursøket tar spesifikt for seg kortvarig NSAID-bruk og infertilitet. Men fordi flere studier har vist at kvinner ble gravide når NSAIDs ble tatt bort, sannsynliggjør dette en reversibel infertilitet ved bruk av medikamentene (18). De fleste studiene er imidlertid som nevnt gjort på reumatiske pasienter som bruker NSAIDs over lengre perioder, slik at effekten ved kun kortvarig bruk er noe usikker. En studie fant på sin side ingen hemming av ovulasjon ved bruk av naproksen 500 mg/døgn gjennom en menstruasjonssyklus hos ti friske kvinner (36). Dette kan tyde på en doseavhengig effekt av medisinen på ovulasjonen (18).

## 6.2.2 Spontanabort

NSAIDs er vist å krysse placenten så tidlig som i første trimester (4). Som nevnt antar man at prostaglandiner spiller en avgjørende rolle ved implantasjon av det befruktede egget. Flere kasus-kontroll og kohort studier har vist en økt risiko for spontanabort ved NSAID-bruk tidlig i svangerskapet (6, 10, 11).

Nielsen et al. fant en signifikant sammenheng mellom bruk av reseptbelagte NSAIDs og spontanabort, med odds ratioer fra 1,3 ved NSAID-bruk 10-12 uker før spontanabort, til 7 ved NSAID-bruk en uke før spontanabort (10). Imidlertid hadde denne studien flere begrensninger med hensyn til design som har kunnet påvirke utfallet, og sier ingenting om dose, varighet eller indikasjon for behandlingen (3, 35).

En annen studie, en populasjonsbasert kohortstudie av Li et al. (11), rapporterte at NSAIDs administrert i løpet av svangerskapet var assosiert med en 80% økning i risiko for spontanabort, etter justering for potensielle konfundere (3). NSAID-eksponeringen delte de i to grupper, avhengig av behandlingens lengde, henholdsvis  $\leq 1$  uke og  $> 1$  uke. De fant at risikoen for spontanabort var høyere når NSAIDs ble brukt lenger enn en uke, som indikerer en dose-respons sammenheng. Videre fant de at risikoen var spesielt høy når NSAIDs ble brukt rundt tidspunktet for befruktning, noe som samsvarer med hypotesen om at prostaglandininhibisjon forstyrrer implantasjonen av egget. Paracetamol var ikke assosiert med en økt risiko for spontanabort (11).

En nylig publisert kasus-kontroll studie observerte i likhet med ovennevnte en konsekvent økning i risiko for spontanabort ved bruk av flere typer NSAIDs under svangerskapet. Her undersøkte de spesifikt på dose, men ikke varighet av behandlingen. De kunne derimot ikke finne noen dose-respons avhengig effekt (6).

En prospektiv kohortstudie med data fra 2004 – 2010 undersøkte forholdet mellom eksponering for reseptfrie NSAIDs tidlig i første trimester og risikoen for spontanabort, uten å finne noen sammenheng (37). Blant analysene de gjorde inngikk undersøkelse av forholdet mellom totalt antall dager med NSAID-bruk og spontanabort, fordelt i gruppene 1-2 dager, 3-5 dager, 6-7 dager og mer enn 7 dager. Heller ikke her viste analysene noen tegn til sammenheng. De postulerer at en mulig forklaring på forskjellen mellom denne og tidligere studier, er at reseptfrie NSAIDs oftere tas i lave eller intermedieære doser, sammenliknet med reseptbelagte NSAIDs. I tillegg kan indikasjonen for bruk av reseptbelagte NSAIDs være forskjellig fra reseptfrie, der grunnsykdommen i seg selv kan gi økt risiko for spontanabort (37).

## 6.2.3 Medfødte misdannelser

Flere humane kohort- og kasus-kontroll-studier har undersøkt om risikoen for medfødte misdannelser er assosiert med NSAID-bruk tidlig i svangerskapet. Resultatene er inkoherente (4, 12). Noen studier har kunnet vise en økning i risiko for medfødte hjertefeil, særlig septumdefekter, og leppe-kjeve-ganespalte (38, 39), mens andre ikke har funnet noen slik sammenheng (10, 40). Få studier har definert varigheten av eksponeringen.

En artikkel publisert på bakgrunn av data fra Den norske mor og barn-undersøkelsen, studerte risikoen for utvalgte fødselsdefekter etter prenatal eksponering for både reseptbelagte og reseptfrie NSAIDs i første trimester (12). Kohortstudien inkluderte 67891 kvinner i perioden 1999 – 2006. Totalt 3023 (4,5 %) kvinner rapporterte å ha brukt NSAIDs i løpet av de første 12 ukene av svangerskapet. Prevalensen av fødselsdefekter i kohorten var 2,7 %, 80 berørte i den eksponerte gruppen og 1730 i den ueksponerte gruppen. Ingen sammenheng ble funnet mellom NSAID-bruk og medfødte misdannelser som gruppe, eller blant de utvalgte misdannelsene individuelt. Imidlertid inneholdt noen av kategoriene for misdannelser for få eksponerte til sikkert å kunne konkludere. Studien baserte seg på selvrapporing av NSAID-bruk gjennom standardiserte spørreskjemaer. Et av spørsmålene omhandlet antall dager NSAIDs var blitt brukt, men fordi bare et fåtall av kvinnene hadde svart på dette ble det ikke inkludert i studien (12).

En stor kohortstudie undersøkte 110 783 graviditeter i perioden 1998 – 2009 med hensyn til eksponering for NSAIDs og større medfødte misdannelser (41). Totalt fant man 5267 (4,7 %) mødre som hadde brukt NSAIDs i løpet av første trimester, 5153 brukte tradisjonelle NSAIDs og 114 brukte selektive COX-2 hemmere. 6505 (5,9 %) foster og nyfødte ble diagnostisert med en eller flere større misdannelser. Informasjon om NSAID-bruk baserte seg på gjennomgang av reseptregistre, og forfatterne benyttet DDD (definert daglig dose) som mål på gjennomsnittlig daglig dose. Antall dager kvinnen var eksponert ble ikke undersøkt. I likhet med den norske studien fant forfatterne ingen sammenheng mellom NSAIDs og medfødte misdannelser, verken for NSAIDs som gruppe eller som individuelle medikamenter. En økt risiko for muskel-/skjelettmisdannelser ved bruk av selektive COX-2 hemmere ble imidlertid observert, og forfatterne mener det trengs flere studier for å undersøke dette nærmere (41). Det bør nevnes at denne studien utelukkende undersøkte reseptbelagte NSAIDs, slik at muligheten for at kvinner i den ”ueksponerte” gruppen kan ha brukt reseptfrie NSAIDs uten at dette er fanget opp er tilstede.

I en nylig publisert amerikansk studie undersøkte de om NSAID-bruk tidlig i svangerskapet var assosiert med strukturelle fødselsdefekter (5). De brukte data fra ”the National Birth Defects Prevention Study”, som er en stor populasjonsbasert kasus-kontroll studie over risikofaktorer for medfødte misdannelser. I artikkelen har de inkluderte 14915 cases og 5546 kontroller. Eksponering for NSAIDs ble kartlagt gjennom spørreskjemaer/samtaler med de inkluderte kvinnene. Grunnet noe mangelfulle data, ble kvinnene bare kategorisert i to hovedgrupper: ”eksponert” for NSAIDs og NSAIDs ”ved behov”. Til sammen 22,6 % rapporterte bruk av NSAIDs i en eller annen form i løpet av første trimester, vanligst var ibuprofen, acetylsalisylsyre og naproksen. Av totalt 29 forskjellige fødselsdefekter som ble undersøkt var de fleste ikke assosiert med NSAID-bruk. Liten til moderat økt risiko ble funnet ved noen leppe-kjeve-ganespalte defekter, noen nevralkarddefekter, anoftalmi/mikroftalmi, pulmonalklaffstenose og noen andre misdannelser. Det var forøvrig ingen forskjell mellom gruppene definert som ”eksponert” og ”ved behov”. (5).

#### **6.2.4 Lukning av ductus arteriosus og utvikling av patent ductus arteriosus (PDA)**

Ductus arteriosus er en blodåre som forbinder lungepulsåren med hovedpulsåren, og er essensiell i fosterlivet for shunting av blod bort fra lungekretsløpet med høy vaskulær motstand (3). Både COX-1 og COX-2 enzymer uttrykkes i endotel og glatte muskelceller i ductus arteriosus, og derfor er konstringering eller prematur lukning av duktusen en risiko blant alle typer NSAIDs (3, 35, 42, 43). Gjennom føtal ekkokardiografi har man kunnet vise effekter på dukтал flow så tidlig som 4 timer etter administrering av ulike NSAIDs (44). Det er



også vist at effekten av indometacin på konstriksjon av ductus arteriosus er uavhengig av føtal serumkonsentrasjon av legemidlet. Derimot er den økende med økende gestasjonsalder, fra 0 % indometacinindusert konstriksjon av duktusen før gestasjonsuke 27 til 61 % i gestasjonsuke 31 - 34 (35, 45).

I en dobbeltblindet randomisert studie fra London var 30 kvinner med truende preterm fødsel i perioden 1997 – 2000 inkludert (44). Hensikten var å se på de føtale effekten av kortvarig eksponering for tre ulike NSAIDs, nimesulid, indometacin og sulindac, som rihemmende behandling, og om det var noen forskjell medikamentene i mellom. Intervensjonen var 48 timers behandling med definerte doser av ett av de overnevnte medikamentene, og deretter 72 timers observasjonell oppfølging. Blant måleparametrene var duktal Doppler pulsatilittetsindex, som er en av de beste metodene for å oppdage økt duktal resistens som skyldes NSAID-indusert konstriksjon av ductus arteriosus. En signifikant progressiv reduksjon i duktal Doppler pulsatilittetsindex ble observert ved alle de tre legemidlene, men alle verdiene var normalisert innen 72 timer etter avsluttet behandling. Ingen av de nyfødte viste tegn til pulmonal hypertensjon etter fødsel. Det var ingen signifikant forskjell mellom de tre legemidlene (44).

I en større metaanalyse publisert i 2006 ble det gjort en systematisk gjennomgang av litteratur med den hensikt å avgjøre om NSAID-eksponering i tredje trimester var assosiert med økt risiko for lukning av ductus arteriosus (46). Det ble identifisert til sammen 272 pasienter i den eksponerte gruppen og 281 i kontrollgruppen, fordelt på 12 studier (43, 44, 47-56). Av disse 12 var det 8 studier som undersøkte indometacin opp mot placebo, og risikoen for lukning av ductus arteriosus var 15 ganger høyere for den eksponerte gruppen (OR = 15,05. 95 % CI 3,29 til 68,68). De fleste studiene hadde en eksponeringsvarighet på mellom 24 og 48 timer. Forfatterne mener den korte eksponeringstiden kan være en begrensende faktor, og at den kalkulerte risikoen hadde vært betydelig høyere dersom flere studier hadde brukt NSAID-eksponering over lengre perioder (46).

Det er altså en kjent problemstilling at NSAIDs kan øke risikoen for prematur lukning av ductus arteriosus. En annen side ved dette omhandler nyfødte, særlig premature, med forsinket lukning av duktusen og utvikling av patent ductus arteriosus (PDA). Disse behandles rutinemessig med NSAIDs postnatale. En studie publisert i det amerikanske tidsskriftet "Pediatrics" i 1998 rapporterte at både insidensen og alvorlighetsgraden av PDA økte etter kortvarig prenatal behandling med indometacin ved truende preterm fødsel, og at flere nyfødte med PDA hadde behov for kirurgisk korreksjon etter NSAID-eksponering i fosterlivet (57). Den underliggende mekanismen for denne paradoksale responsen er ikke fullstendig klarlagt (3). Noen forskere har hevdet at eksponering for NSAIDs i fosterlivet, indometacin spesielt, reduserer sensitiviteten for NSAIDs etter fødsel (21, 57). Det er også postulert at årsaken kan skyldes redusert sensitivitet i ductus arteriosus for den normale økningen i oksygentrykket ved fødsel, grunnet iskemisk skade i duktusen etter eksponering for NSAIDs (58). En nylig publisert norsk studie har ikke funnet denne sammenhengen (8).

### **6.2.5 Pulmonal hypertensjon**

Persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) er en nyfødtsykdom som karakteriseres av økt pulmonalt trykk og endret pulmonal vasoreaktivitet. Resultatet blir høyre til venstre-shunting av blod og alvorlig hypoksemi, fordi lungesirkulasjonen ikke klarer å adaptere seg til det ekstrauterine livet. Eksponering for NSAIDs i fosterlivet med den påfølgende konstringeringen av ductus arteriosus har vært foreslått som mulig årsak (3).

En kasus-kontroll studie med data fra 1996 – 1997 så på eksponering for NSAIDs i fosterlivet gjennom meconiumanalyser, for å undersøke sammenhengen mellom NSAID-eksponering og utvikling av PPHN (59). Blant 101 inkluderte spedbarn ble 40 diagnostisert med PPHN, og 61 var kontroller. Den totale insidensen av NSAID-positiv meconium var 49,5 %. Dette viste at det var dårlig sammenheng mellom selvrappert NSAID-bruk blant mødre og faktisk NSAID-positiv meconium. PPHN var signifikant assosiert med tilstedeværelse av minst ett NSAID i meconium (OR = 21,47. 95% CI 7,12 - 64,71). Assosiasjonen var særlig sterk for acetylsalisylsyre, ibuprofen og naproksen (59).

En studie fra 2004 tok spesielt for seg kortvarig (16 timer) eksponering for indometacin før fødsel (60). De fant at administrering av NSAIDs bare timer før fødselen signifikant påvirket ductus arteriosus og vaskulariteten i lungekretsløpet, med utvikling av pulmonal hypertensjon blant premature nyfødte (3, 60).

I en nylig publisert studie, den største som er gjort på risikofaktorer for PPHN, ble til sammen 1213 mødre intervjuet med hensyn til bruk av både reseptfrie og reseptbelagte NSAIDs i tredje trimester (61). 377 av disse mødrene hadde spedbarn født med PPHN. Til tross for biologisk plausibilitet, støttende laboratorieresultater og noe epidemiologisk evidens fra tidligere, fant forfatterne i denne studien ingen overbevisende støtte for hypotesen om at mors NSAID-bruk i svangerskapet øker risikoen for at fosteret utvikler PPHN. Studien sier dog ingenting om varighet av eksponering eller medikamentdose (61).

### **6.2.6 Redusert nyrefunksjon**

COX-1-enzym uttrykkes i nyretubuli, og COX-2-enzym i nyremedulla (35). Det er kjent at blant annet indometacin hemmer renin-angiotensinsystemet, i tillegg til å være en potent vasokonstriktor for føtale blodårer, inkludert nyrearteriene (21). Blokkering av prostaglandinsyntesen fører derfor til redusert nyreperfusjon og suboptimal føtalsirkulasjon (35). Noen hevder også at det etter NSAID-eksponering kan finnes strukturelle forandringer i fosterets nyrer som histologisk viser seg som typisk nefrotoksisitet (4). Den vanligste, uønskede effekten dette har på fosterets nyrefunksjon er redusert urinproduksjon og utvikling av oligohydramnion, og i alvorlige tilfeller nyresvikt (35).

Den samme dobbeltblindete studien fra London, nevnt tidligere under lukning av ductus arteriosus, undersøkte også føtal nyrefunksjon ved kortvarig eksponering for nimesulid, indometacin og sulindac i tredje trimester (44). Som mål på nyrefunksjon ble amnionvæske indeks (AFI) benyttet for å kvantifisere amnionvæskevolum, og føtal timediurese (HFUPR) ble registrert ved hjelp av standardiserte ultralydmålemetoder. Alle legemidlene forårsaket signifikant reduksjon i amnionvæskevolum, allerede etter 4 timer, over den 48 timers lange behandlingsperioden, fra 19 % reduksjon for indometacin til hele 42 % reduksjon for sulindac. En liknende, men mer dramatisk nedgang, så man i føtal timediurese. Alle verdiene var dog normalisert innen 72 timer etter avsluttet behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom de tre legemidlene (44). Det var ingen tilfeller av varig oligohydramnion eller tegn til langvarig nyrepåvirkning. Forfatterne mener dette sannsynligvis skyldes den korte eksponeringstiden, fordi andre studier (58, 62) har vist at langvarig NSAID-eksponering i svangerskapet er assosiert med føtale nyrekomplikasjoner og etablerte nyretoksiske effekter (44).

To andre studier (43, 53), også nevnt i tidligere avsnitt, vurderte amnionvæskevolumet ved kortvarig (48 timer) indometacinbehandling. Begge fant reduksjon i amnionvæske indeks, og 2 av 49 pasienter utviklet oligohydramnion, som normaliserte seg innen 48 timer etter avsluttet behandling (21). En tredje studie undersøkte akkurat det samme, men fant ikke at reduksjonen i amnionvæskevolum over tid var signifikant (63).

## **6.3 Metodologiske aspekter (relevans, troverdighet og overførbarhet)**

### **6.3.1 Studiedesign**

Randomiserte kontrollerte studier regnes stort sett som ”gullstandarden” når man skal studere effekten av noe (64). Som nevnt tidligere er det mange etiske problemer ved det å skulle inkludere gravide kvinner i eksperimentelle forsøk. Av den grunn ekskluderes vanligvis denne gruppen fra slike legemiddelstudier. Både grunnet NSAIDs virkningsmekanisme, samt indikasjoner i litteraturen på mulige fosterskadelige effekter, anses det som uakseptabelt å gi NSAIDs til gravide i eksperimenteringsøyemed, dersom behandlingen ikke er påtrengende nødvendig.

De fleste større studiene som er gjort på NSAID-bruk blant gravide, og som er inkludert i denne oppgaven, er derfor kohortstudier. En kohortstudie er et observerende, prospektivt design, hvor man følger en gruppe mennesker over tid (65). For eksempel kan man følge en gruppe gravide, og se hvem som i løpet av svangerskapet bruker NSAIDs og hvem som ikke gjør det. Denne typen design er velegnet til å studere etiologi (årsak), samt prognose. Designet gir mulighet for å undersøke mange variabler, men er dårlig egnet til å finne sammenhenger der insidensen er lav.

En annet type studiedesign som egner seg til å se på årsakssammenhenger er kasus-kontroll undersøkelser. Flere av studiene i oppgaven er av denne typen. I en kasus-kontroll studie undersøker man to grupper; en gruppe mennesker som allerede har en gitt sykdom (for eksempel en medfødt misdannelse) og en gruppe som er friske. Man sammenlikner ved å gå bakover i tid og ser på hvor mange av de henholdsvis med og uten problemet som har vært eksponert for en mulig sykdomsfremkallende faktor. Det er et poeng at kasusene er så like kontrollene som mulig med hensyn til andre forhold som kan påvirke sykdomsutviklingen (30). Kasus-kontroll undersøkelser egner seg for sjeldne tilstander og kan undersøke flere mulige risikofaktorer samtidig. Risikoen for systematiske feil er likevel høyst tilstede grunnet ulike skjevheter som kan oppstå, for eksempel såkalt recall bias (hukommelsesskjevhet).

Både kohort og kasus-kontroll studier er observasjonelle studiedesign, og dermed etisk mer forsvarlig når man skal studere legemiddelbruk blant gravide kvinner. I stedet for å gi et legemiddel og så se hva som skjer, tar man heller utgangspunkt i kvinner som av ulike årsaker kommer til å bruke eller allerede har brukt et legemiddel under svangerskapet, og studerer effekten/sammenhengen i retrospekt, med de begrensningene dette medfører.

### **6.3.2 Eksponering**

Resultatene av litteraturoppsummeringen bekrefter at bruken av NSAIDs er utbredt i den norske befolkningen, både blant kvinner i fertil alder og blant gravide. Det innledende litteratursøket viste at det finnes begrenset med litteratur hvor effektene av kun kortvarig

NSAID-bruk er studert. De få artiklene som faktisk inneholder begrepet ”short-term” i tittel eller abstract (44, 46, 63), har i hovedsak studert effekter av NSAIDs sent i svangerskapet, i forbindelse med behandling av truende preterm fødsel (se under obstetriske indikasjoner). I disse artiklene er ”short-term” stort sett definert som 24 – 48 timers behandling.

Andre studier (11, 37) sier ikke noe om kortvarig behandling spesielt, men har oppgitt definert behandlingstid, gjerne inndelt i grupper, slik at man kan trekke konklusjoner ut i fra varigheten for eksponeringen.

Å skulle definere kortvarig NSAID-bruk er i utgangspunktet problematisk. Det kan dreie seg om timer, dager og kanskje uker, alt etter hvordan man ser på det. Som beskrevet tidligere er kortvarig i denne sammenhengen ment ganske bredt som det motsatte av kronisk, systematisk bruk. Altså inkluderer det all behandling for akutte tilstander som antas å ha kort varighet. Det er også ment å inkludere tilfeldig, usystematisk bruk, særlig av reseptfrie NSAIDs. Å fange opp slik bruk er krevende, og enda mer krevende er det å skulle studere effektene av slik tilfeldig, kortvarig bruk.

Det at NSAIDs fås kjøpt reseptfritt gjør det også vanskeligere å studere effekten av disse legemidlene. Noen studier har utelukkende inkludert reseptbelagte NSAIDs ved å bruke informasjon om eksponering basert på reseptregistre og liknende (10, 41). Ved å benytte denne metoden får man et objektivt mål på NSAID-bruken. Likevel er det store utfordringer knyttet til dette. At en kvinne har fått skrevet ut et NSAID-preparat betyr ikke dermed at hun har tatt legemidlet. Dette handler om compliance (etterlevelse), og er vanskelig å kontrollere. Fordi bruken av reseptfrie NSAIDs er så utbredt får man også et skjevt bilde av den faktiske bruken ved å utelukke disse. Da risikerer man å over- eller underestimere den effekten man studerer ved at kontrollgruppen eller normalbefolkningen man sammenlikner med kan ha brukt reseptfrie NSAIDs uten at dette fanges opp.

Alternativet til å benytte reseptregistre som utgangspunkt, er intervjubasert selvrapporing av NSAID-bruk. Fordelene med denne metoden er at bruken av både reseptfrie og reseptbelagte NSAIDs inkluderes. På den måten får man et mer realistisk mål på legemiddelbruken i den gruppen man studerer. Det er også lettere å fange opp tilfeldig bruk. Men dette er langt fra en perfekt målemetode. Det er lett å tenke seg at legemiddelbruken underreporteres ved slike intervjuer. De fleste gravide kvinner vet at man helst ikke skal bruke legemidler under svangerskapet, og noen vil kanskje føle skam ved å skulle innrømme slik bruk. En studie som analyserte forekomst av NSAIDs i meconiumanalyser konkluderte med at det er en dårlig sammenheng mellom selvrapporert NSAID-bruk og faktisk målt NSAID i meconium (59). En annen utfordring kan være hukommelseskjevhet som nevnt tidligere. Ikke alle husker om de har brukt NSAIDs under svangerskapet, og i så fall når, hvor mye og hvor lenge. Særlig kan dette være et problem i kontrollgruppen.

Flere av de større studiene som er inkludert i denne oppgaven baserer kartlegging av eksponering på nettopp selvrapporing gjennom intervjuer og spørreskjemaer (5, 11, 12, 37), med spørsmål som ”har du i løpet av svangerskapet noen gang brukt...?”. Mange har videre med detaljerte spørsmål om behandlingen, som når den pågikk, hvor mye man tok av et gitt legemiddel og hvor lenge man tok legemidlet. Jeg har valgt å inkludere studier med denne typen eksponeringskartlegging fordi jeg mener de fanger opp såkalt tilfeldig bruk, særlig av reseptfrie NSAIDs, som ellers ikke ville blitt registrert. Man kan likevel ikke utelukke at kvinner som bruker NSAIDs over lengre perioder også inkluderes når man spør på denne måten. I mange tilfeller var også svarresponsen på detaljspørsmål om dose, varighet og

liknende for lav, slik at dette ikke ble inkludert i videre analyse. Dette er en begrensning. Det er også et problem at noen studier ikke har god nok dokumentasjon for behandlingsindikasjonen, for eksempel i den danske studien av Nielsen et. al. (10) som så på sammenhengen mellom NSAIDs og spontanabort. Fordi de ikke har informasjon om indikasjonen for hvorfor noen kvinner brukte NSAIDs, kan man ikke utelukke at den tilgrunnliggende tilstanden (for eksempel krampeliknende magesmerter) faktisk var årsaken til spontanaborten, og ikke legemidlet som ble brukt til å behandle tilstanden.

Det største, norske materiale vi har om svangerskap, gravide kvinner og nyfødte er fra Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa) (66). Dette er en unik kohortstudie med mer enn 90 000 rekrutterte gravide kvinner i perioden 1999-2008, hvor de har benyttet seg av både biologiske prøver og spørreskjemadata. Formålet med studien var å skape en norsk forskningsdatabank av høy kvalitet, slik at man i fremtiden kan arbeide med å finne årsaker til sykdommer og forebygge disse (66). Flere norske artikler om NSAID-bruk under svangerskapet er publisert på bakgrunn av denne studien (8, 12), og er inkludert i denne oppgaven. Men det finnes svakheter ved MoBa-studien som må tas med i betraktning når man vurderer disse artiklene. Blant annet var deltagelsesprosenten på bare 38,5 % av alle inviterte gravide kvinner, noe som kan lede til seleksjonsskjevhet. Grunnet lav svarrespons på visse spørsmål kunne de heller ikke undersøke dose og varighet av NSAID-bruken (8). Eksponeringsprevalensen i deler av materialet var på 4,5 %, som sammenliknet med for eksempel USA er lavt. Dette gjør at undersøkelser av blant annet individuelle fødselsdefekter er begrenset (12).

### **6.3.3 Obstetriske indikasjoner**

De artiklene som best dokumenterer effekten av kortvarig NSAID-bruk, er som sagt de som har sett på effekter relativt sent i svangerskapet, i forbindelse med behandling av truende preterm fødsel. Særlig i USA brukes NSAIDs, spesielt indometacin, som rihemmende, tokolytisk middel. Denne behandlingen er stort sett kortvarig, 24 – 48 timer, for å kunne utsette fødselen akkurat lenge nok til at fosterets lunger modnes. I Norge brukes hovedsakelig oksytocinantagonisten atosiban til dette formålet. Indometacin har også vært brukt, men nettopp på grunn av de alvorlige bivirkningene hos fosteret har man utvist tilbakeholdenhet (67). Indometacin er i dag ikke lenger godkjent for bruk i Norge. I USA og andre land har NSAIDs også vært brukt på andre obstetriske indikasjoner (se tidligere), mer enn man har tradisjon for her i Norge. Denne forskjellen gjør at dataene fra studiene som har sett på slik bruk ikke nødvendigvis er direkte overførbare til norske forhold.

## **6.4 Fremtiden**

Det er mange begrensninger ved studiene som er inkludert i denne oppgaven, både med hensyn til studiedesign, måten man registrerer eksponering og overførbarehet til vår norske befolkning. Det er et særlig behov for flere studier som undersøker kortvarig NSAID-bruk spesielt, også i 1. og 2. trimester. Det trengs god informasjon om behandlingsindikasjon, dose og varighet av behandlingen for å nøyaktig kunne si noe om effektene og evt. bivirkningene av behandlingen. Fordi NSAIDs er så vanlig og mye brukt, har informasjon om eventuelle skadelige effekter selv ved kortvarig bruk stor klinisk betydning.

## 7 KONKLUSJON

Søk i reseptregisteret bekrefter at bruken av NSAIDs er utbredt blant kvinner i fertil alder (18,2 %). Inkluderer man også reseptfrie NSAIDs er tallet i realiteten mye høyere. Eksponeeringsprevalensen for NSAIDs blant norske, gravide kvinner ligger på ca 7 %.

Det finnes få gode studier som har undersøkt de føtale konsekvensene av kortvarig NSAID-bruk. Effekten på fertilitet er usikker, men studier som har sett på mer langvarig bruk tyder på reversibel, doseavhengig infertilitet. Noen studier har vist økt risiko for spontanabort og at risikoen er høyere når NSAIDs brukes mer enn én uke. Ingen av de inkluderte studiene har funnet noen sammenheng mellom NSAID-bruk og medfødte misdannelser generelt. Man kan likevel ikke utelukke en liten til moderat økt risiko for enkelte misdannelser.

Når det gjelder effekter sent i svangerskapet finnes det flere studier som har sett på kortvarig NSAID-eksponering. Alle studiene som undersøkte påvirkningen av ductus arteriosus viser signifikant konstriksjon av denne, allerede etter kun 4 timers behandling. Det samme gjelder studier som har sett på føtal nyrefunksjon, hvor det ses en dramatisk nedgang i amnionvæskevolum og føtal timediurese bare timer etter oppstart av behandling. Både effektene på ductus arteriosus og føtal nyrefunksjon synes å være reversible ved kortvarig NSAID-bruk. Noen studier har vist at risikoen for utvikling av patent ductus arteriosus er høyere etter eksponering for NSAIDs *in utero*. Det kan heller ikke utelukkes at utvikling av pulmonal hypertensjon kan forekomme etter kortvarig NSAID-bruk.

Det er et særlig behov for flere studier som undersøker kortvarig NSAID-bruk, spesielt for effekter i 1. og 2. trimester.

## 8 LITTERATURLISTE

1. Folkehelseinstituttet. Norgeshelsa - legemiddelbruk. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2013 [cited 2014 February 18.]. Available from: <http://norgeshelsa.no/norgeshelsa/>.
2. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. Rev. utg. av Pharmacology / H.P. Rang and M.M. Dale. - 1987  
7th ed. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012. XXII, 777 s. : ill. p.
3. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Current drug metabolism*. 2012 May 1;13(4):474-90. PubMed PMID: 22299823. Epub 2012/02/04. eng.
4. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*. 2013 May;116(5):1063-75. PubMed PMID: 23558845. Epub 2013/04/06. eng.
5. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):228 e1-8. PubMed PMID: 22196851. Epub 2011/12/27. eng.
6. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011 Oct 18;183(15):1713-20. PubMed PMID: 21896698. Pubmed Central PMCID: PMC3193112. Epub 2011/09/08. eng.

7. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 1):771-7. PubMed PMID: 16150273. Epub 2005/09/10. eng.
8. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):948-59. PubMed PMID: 23489333. Pubmed Central PMCID: PMC3683088. Epub 2013/03/16. eng.
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. XXII, 1703 s. p.
10. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. 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 Feb 3;322(7281):266-70. PubMed PMID: 11157526. Pubmed Central PMCID: PMC26578. Epub 2001/02/07. eng.
11. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003 Aug 16;327(7411):368. PubMed PMID: 12919986. Pubmed Central PMCID: PMC175811. Epub 2003/08/16. eng.
12. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22174. PubMed PMID: 21789231. Pubmed Central PMCID: PMC3138772. Epub 2011/07/27. eng.
13. Kvien TK. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Norge: Store medisinske leksikon; 2013 [cited 2014 February 17.]. Available from: <http://sml.sn.no/ikke-steroid antiinflammatoriske midler>.
14. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt.; 2012 [cited 2014 March 3.]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
15. Apotek1. Er NSAIDs reseptfrie? Lørenskog: Apotek1; 2010 [cited 2014 February 17.]. Available from: <http://www.apotek1.no/spor-apotek1/legemiddelbruk/er-nsaids-reseptfrie>.
16. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 12th ed. ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. XVI, 2084 s. : ill. + 1 plate (DVD-video) p.
17. Kierulf P. Prostaglandiner. Norge: Store medisinske leksikon; 2009 [cited 2014 February 25.]. Available from: <http://sml.sn.no/prostaglandiner>.
18. Skomsvoll JF, Rodevand E, Koksvik HS, Salvesen KA, von Doring V, Rygnestad T, et al. Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005 Jun 2;125(11):1476-8. PubMed PMID: 15940311. Epub 2005/06/09. Reversibel infertilitet ved ikke-steroid antiinflammatoriske midler. nor.
19. Brun JG. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Oslo: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [cited 2014 February 24.]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/74761?expand=1>.
20. Schumacher HR. The promise of coxibs: how far have we progressed? *J Pain Symptom Manage.* 2002 Apr;23(4 Suppl):S1-4. PubMed PMID: 11992742. Epub 2002/05/07. eng.
21. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol.* 2012 Mar;29(3):175-86. PubMed PMID: 21786219. Epub 2011/07/26. eng.

22. Sandnes D, Nordeng H, Stray-Pedersen B. Graviditet og legemidler. Oslo: Norsk legemiddelhandboka; 2012 [cited 2014 February 10.]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/139628>.
23. Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. New York: McGraw-Hill; 2007. XV, 621 s. : ill. p.
24. Sand O, Haug E, Sjaastad ØV, Toverud KC. Menneskets fysiologi. 1. utg, 5. opplag ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2001. 600 s. : ill. ; 29 cm p.
25. Aye IL, Keelan JA. Placental ABC transporters, cellular toxicity and stress in pregnancy. *Chem Biol Interact.* 2013 Apr 25;203(2):456-66. PubMed PMID: 23524238. Epub 2013/03/26. eng.
26. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 4th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009. 687 s. p.
27. Sosial- og Helsedirektoratet, Klovning A. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. 165 s. p.
28. Spigset O, Johannessen T. M01A - Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, eksklusive steroider (NSAIDs) Norge: Norsk Elektronisk legehåndbok; 2013 [cited 2014 February 28.]. Available from: <http://legehandboka.no/legemidler/m-muskler-og-skjelett/m01-antiinflammatoriske-og-antireumatiske-midler/m01a-nsaids-2051.html>.
29. Bermas BL. Use of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation: Up to date; 2013 [cited 2014 January 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=see\\_link&anchor=H7#H7](http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=see_link&anchor=H7#H7).
30. Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag. 2. utg. 3. opplag (2012) ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007. 195 s. : ill. p.
31. Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract.* 2011 Aug;17(3):147-51. PubMed PMID: 21742280. Epub 2011/07/12. eng.
32. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Ronning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May;65(5):653-60. PubMed PMID: 18294334. Pubmed Central PMCID: PMC2432474. Epub 2008/02/26. eng.
33. Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Aursnes I, Jacobsen G. Drug use during early pregnancy. The impact of maternal illness, outcome of prior pregnancies and socio-demographic factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;57(3):259-63. PubMed PMID: 11497342. Epub 2001/08/11. eng.
34. Nordeng H, Holst L, Widnes SF. Legemiddelbruk blant gravide i Norge. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift.* 2011;2011(4):11-4.
35. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Mar;5(3):571-80. PubMed PMID: 15013926. Epub 2004/03/12. eng.
36. Lundstrom V, Landgren BM, Eneroth P, Johannisson E. The effect of a prostaglandin synthetase inhibitor on the hormonal profile and the endometrium in women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1983;113:77-80. PubMed PMID: 6574683. Epub 1983/01/01. eng.
37. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and



- risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):113-22. PubMed PMID: 22914399. Pubmed Central PMCID: PMC3427532. Epub 2012/08/24. eng.
38. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006 Aug;77(4):268-79. PubMed PMID: 16929547. Epub 2006/08/25. eng.
39. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001 Jul-Aug;15(4):371-5. PubMed PMID: 11489592. Epub 2001/08/08. eng.
40. Cleves MA, Savell VH, Jr., Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Mar;70(3):107-13. PubMed PMID: 15039924. Epub 2004/03/25. eng.
41. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, et al. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* 2012 Nov;39(11):2163-9. PubMed PMID: 22984274. Epub 2012/09/18. eng.
42. Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins.* 1983 Oct;26(4):631-43. PubMed PMID: 6658007. Epub 1983/10/01. eng.
43. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):653-60. PubMed PMID: 12237643. Epub 2002/09/19. eng.
44. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Apr;188(4):1046-51. PubMed PMID: 12712108. Epub 2003/04/25. eng.
45. Van den Veyver IB, Moise KJ, Jr., Ou CN, Carpenter RJ, Jr. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):500-3. PubMed PMID: 8377971. Epub 1993/10/01. eng.
46. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):824-9. PubMed PMID: 16638921. Epub 2006/04/28. eng.
47. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):173-9. PubMed PMID: 15994634. Epub 2005/07/05. eng.
48. Humphrey RG, Bartfield MC, Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD, Triana T. Sulindac to prevent recurrent preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001 Oct;98(4):555-62. PubMed PMID: 11576567. Epub 2001/09/29. eng.
49. Abramov Y, Nadjari M, Weinstein D, Ben-Shachar I, Plotkin V, Ezra Y. Indomethacin for preterm labor: a randomized comparison of vaginal and rectal-oral routes. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):482-6. PubMed PMID: 10725476. Epub 2000/03/22. eng.
50. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 May;106(5):467-73. PubMed PMID: 10430197. Epub 1999/08/03. eng.

51. Kramer WB, Saade GR, Belfort M, Dorman K, Mayes M, Moise KJ, Jr. A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):396-401. PubMed PMID: 9988808. Epub 1999/02/13. eng.
52. Carlan SJ, O'Brien WF, Jones MH, O'Leary TD, Roth L. Outpatient oral sulindac to prevent recurrence of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):769-74. PubMed PMID: 7724111. Epub 1995/05/01. eng.
53. Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):97-102. PubMed PMID: 8333483. Epub 1993/07/01. eng.
54. Bivins HA, Jr., Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1065-70. PubMed PMID: 8238121. Epub 1993/10/01. eng.
55. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labor: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jan;164(1 Pt 1):141-6. PubMed PMID: 1986601. Epub 1991/01/01. eng.
56. Niebyl JR, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JC, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Apr 15;136(8):1014-9. PubMed PMID: 7369252. Epub 1980/04/15. eng.
57. Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics.* 1998 Nov;102(5):E56. PubMed PMID: 9794986. Epub 1998/10/31. eng.
58. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602-7. PubMed PMID: 8232428. Epub 1993/11/25. eng.
59. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Jr., Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):519-23. PubMed PMID: 11230592. Epub 2001/03/07. eng.
60. Tarcan A, Gurakan B, Yildirim S, Ozkiraz S, Bilezikci B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med.* 2004;32(1):98-9. PubMed PMID: 15008397. Epub 2004/03/11. eng.
61. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):79-87. PubMed PMID: 23209104. Pubmed Central PMCID: PMC3529942. Epub 2012/12/05. eng.
62. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet.* 1999 Nov 6;354(9190):1615. PubMed PMID: 10560684. Epub 1999/11/24. eng.
63. Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 May;192(5):1443-5. PubMed PMID: 15902132. Epub 2005/05/20. eng.
64. Norsk helseinformatikk. Randomiserte, kontrollerte studier - en gullstandard. Norge: Norsk helseinformatikk; 2011 [cited 2014 April 14th]. Available from:

<http://nhi.no/livsstil/helsetjenesten/den-feilbarlige-medisinen/randomiserte-kontrollerte-studier-23696.html>.

65. Stoltenberg C. Kohortstudie Norge: Store medisinske leksikon; 2014 [cited 2014 April 14th]. Available from: <http://sml.snl.no/kohortstudie>.

66. Folkehelseinstituttet. Hva er Den norske mor og barn-undersøkelsen? Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt.; 2013 [cited 2014 April 20.]. Available from: <http://www.fhi.no/studier/den-norske-mor-og-barn-undersokelsen/om-mor-og-barn-undersokelsen>.

67. Backe B, Nordeng H. Truende preterm fødsel. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [cited 2014 April 14th]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/19680/?ids=19681#i19681>.