

## **Behandling af akutte og kroniske smerter hos gravide.**

Godkendt på Obstetrisk guidelinemøde d. 22. januar 2016.

Endelig guideline: 12. februar 2016.

Guideline skal revideres senest 2019.

### **Nøgleord:**

smerter, kroniske smerter, smertebehandling

### **Gruppens medlemmer:**

Anne Ersbøll, reservelæge, pH-D studerende, Gynækologisk-Obst. Klinik, Rigshospitalet

Line Holdgaard Thomsen, reservelæge, Kvindeafdelingen, Hospitalsenheden Horsens

Kirsten Schiøtt, Afdelingslæge, Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Margrethe Møller, overlæge, Gynækologisk-obst. afd.-Kv.-Barn, Aalborg Universitetshospital Nord

Sara Trier-Mørch, reservelæge, Gynækologisk-obst. afd.-Kv.-Barn, Aalborg Universitetshospital Nord

Vibeke Vestermark, overlæge, Familieambulatoriet, Gynækologisk-obst., afd. Næstved Sygehus (tovholder)

med supplement fra formand for Dansk SmerteForum, specialeansvarlig overlæge Gitte Handberg, Smertecenter Syd, OUH.

Tovholders mail: [vve@regionsjaelland.dk](mailto:vve@regionsjaelland.dk)

## Indhold

|  |    |
|--|----|
| Indledning.....  | 4  |
| Definitioner.....  | 4  |
| Forkortelser .....   | 4  |
| Resumé af evidens.....   | 5  |
| Rekommandationer.....  | 8  |
| Baggrund .....   | 11 |
| Generelt om smertetyper og -behandling (pennefører: Gitte Handberg).....         | 11 |
| Litteratursøgning .....  | 16 |
| Opioider.....  | 18 |
| Eksisterende anbefalinger vedr. behandling af kroniske smerter hos gravide ..... | 19 |
| Risici ved opioider i graviditeten .....   | 20 |
| Teratogenicitet .....  | 20 |
| Abortrisiko .....  | 24 |
| Væksthæmning.....  | 24 |
| Præterm fødsel.....  | 25 |
| Langtidsrisiko for børnene.....  | 25 |
| Sansesarthed .....   | 26 |
| NAS-risiko .....   | 26 |
| Hurtigt virkende / depot.....  | 29 |
| Opioid-overdosering.....   | 30 |
| Opioidrotation .....   | 30 |
| Metadon .....  | 31 |
| Trafiksikkerhed under opioidbehandling .....                                     | 32 |
| Færdselsloven vedr. trafikfarlige lægemidler (citeret fra SST).....              | 32 |
| Rational Farmakoterapi om Trafik og Lægemidler (IRF, 2014) <sup>13</sup> .....   | 32 |
| Vedr. ordination af potentielt afhængighedsskabende medicin .....                | 33 |
| Amning og opioider .....   | 33 |
| NSAID .....  | 34 |
| Risici ved NSAID i graviditeten.....   | 34 |
| Amning og NSAID.....   | 37 |
| Paracetamol (acethaminophen).....  | 37 |
| Risici ved paracetamol i graviditeten .....                                      | 37 |

|   |    |
|---|----|
| Amning og paracetamol .....               | 41 |
| Triptaner (migræne) .....                 | 41 |
| Risici ved triptaner i graviditeten ..... | 42 |
| Amning og triptaner .....                 | 43 |
| Gabapentin .....                          | 47 |
| Risici ved gabapentin i graviditeten..... | 47 |
| Amning og gabapentin .....                | 48 |
| Kodning.....                              | 48 |
| Referencer .....                          | 48 |
| Opioid-referencer .....                   | 48 |
| NSAID-referencer.....                     | 50 |
| Paracetamol-referencer .....              | 52 |
| Triptan-referencer .....                  | 53 |
| Gabapentin-referencer.....                | 54 |

## Indledning

Behandling af såvel akutte som kroniske smerter under graviditeten skal ske under hensyntagen til såvel mor som barn.

Vi har i denne guideline gennemgået evidensen for effekt og sikkerhed af gængse analgetika; primære (PCM, NSAID og opioider) såvel som gabapentin (antiepileptika). Endvidere har vi set på triptaner til behandling af migræne. Der er ikke set på antidepressiva, idet de er grundigt gennemgået i den obstetriske guideline [Psykofarmakologisk behandling af gravide og ammende \(2014\)](#)

Vedr. opioiderne var vores ambition at komme med uddybende beskrivelser af hvert opioid, mhp. at kunne anbefale nogle frem for andre, men litteraturen er ikke til, at dette har kunnet lade sig gøre. De fleste studier pooler opioiderne, men hvor der har været særskilte oplysninger om enkelte opioider, er disse præsenteret. Den eksisterende litteratur vedr. smertebehandling af gravide belyser ikke effekten af polyfarmaci. Det må derfor her, som i andre sammenhænge vedr. farmakologisk behandling af gravide, tilstræbes at anvende monoterapi

Guidelinen omfatter:

- Opioider
- NSAID (lille opsummering på ny viden siden 2009-guidelinen)
- Paracetamol
- Triptaner (migrænemedicin)
- Gabapentin (antiepileptika)

Vi har ikke beskæftiget os med non-farmakologisk behandling, som f.eks. akupunktur eller NADA (øreakupunktur).

## Definitioner

### Forkortelser

|       |  |
|-------|--|
| CHD   | Congenital heart disease                                 |
| CI    | 95% confidence interval                                  |
| GBP   | Gabapentin   |
| HR    | Hazard ratio   |
| MME   | Mg morfin-ækvivalenter (mg morfin equivalents)           |
| MOH   | Medicininduceret hovedpine (medication overuse headache) |
| NAS   | Neonatal abstinenssyndrom                                |
| NEC   | Nekrotiserende enterocolitis                             |
| NSAID | Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug                     |
| NTD   | Neural tube defects (neuralrørsdefekt)                   |
| OR    | Odds Ratio   |

|      |   |
|------|---|
| PCM  | Paracetamol   |
| PPHN | Pulmonal hypertension   |
| PR   | Prævalens ratio   |
| RVD  | Relativ vægtjusteret dosis                                    |
| SDQ  | Strengths and Difficulties Questionnaire                      |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, antidepressive midler |
| SNRI | Selective noradrenaline reuptake inhibitor (antidepressiv)    |
| TCA  | Tricykliske antidepressiva                                    |
| WMI  | White matter injury (læsioner i den hvide substans)           |

## Resumé af evidens

| OPIOIDER                                  | Resumé af evidens  | Evidensgrad            |
|---|--|------------------------|
| <b>Misdannelsesrisiko</b>                 | Modstridende oplysninger. Muligvis moderat øget risiko, særligt for hjerte- og neuralrørsdefekter (OR≈2). Mindst risiko ved naturlige opioider.  | <b>2b</b>              |
| <b>Abortrisiko</b>                        | Data tillader ikke at drage konklusioner herom.  |                        |
| <b>Præterm fødsel</b>                     | Risiko for spontan præterm fødsel er ikke øget ved analgetisk opioidforbrug.<br>Risiko for iatrogen præterm eller tidlig term fødsel er øget.  | <b>2b</b><br><b>2b</b> |
| <b>Væksthæmning</b>                       | Tilsyneladende ikke øget risiko ved analgetisk opioidforbrug   | <b>2b</b>              |
| <b>NAS-risiko</b>                         | Ved analgetisk opioidforbrug i graviditeten er NAS-risikoen lav, men afhænger af <ul style="list-style-type: none"> <li>• Øvrige risikofaktorer (misbrugsanamnese, tobaksrygning, anvendelse af SSRI)</li> <li>• Kumuleret opioiddosis i graviditeten (højere dosis &gt; højere risiko, indtil kumuleret dosis ≈12.000 mg morfin-ækvivalenter, MME, i løbet af hele graviditeten)</li> <li>• Varigheden af eksponeringen (værre, jo længere)</li> <li>• Timing af opioideksponeringen (værre jo tættere på fødslen)</li> <li>• Formuleringen (lavest risiko ved hurtigtvirkende, større risiko ved depotformulering/langtidsvirkende)</li> </ul> | <b>2b</b>              |
| <b>Langtidseffekter på CNS-udvikling:</b> | Ingen valide humane data.<br>Et enkelt humant studie + flere dyrestudier viser dog trends i retning af forsinket/begrænset udvikling   | <b>5</b>               |
| <b>Amning</b>                             | Amning kan mindske behovet for abstinensbehandling af barnet.<br>Der er beskrevet tilfælde af morfin-intoksikation, og endog død af barn ammet af kodeinbehandlet, rapid-metaboliserer mor.  | <b>3</b>               |

| <b>NSAID</b>                  | <b>Resumé af evidens</b>   | <b>Evidensgrad</b> |
|-------------------------------|--|--------------------|
| <b>Fertilitet</b>             | Et enkelt studie har vist en mulig association mellem COX-2 inhibitorer og fertilitet med forsinket ovulation.   | <b>1b</b>          |
| <b>Misdannelsesrisiko</b>     | Ingen signifikant association mellem brugen af ibuprofen, diclofenac, naproxen eller piroxim og misdannelser generelt, alvorlige (major) misdannelser eller strukturelle hjertefejl.   | <b>2b</b>          |
| <b>Abortrisiko</b>            | Inkonsistente data vedr. risiko for spontan abort ved NSAID-forbrug.   | <b>3b og 2b</b>    |
| <b>Blødning</b>               | Diclofenac er associeret med blødning i graviditeten, når det tages i 2. og 3. trimester.<br>NSAID viste ikke øget risiko for postpartum blødning.   | <b>2b</b>          |
| <b>PPHN</b>                   | Ingen signifikant sammenhæng mellem persisterende pulmonal hypertension (PPHN) eller patent ductus arteriosus konstriktion i studier efter 2009.<br>Ibuprofen har i et enkelt studie vist signifikant reduceret risiko for PPHN ved brug i 3. trimester. | <b>3b</b>          |
| <b>NEC</b>                    | Indometacin har i et enkelt studie ikke vist signifikant risiko for nekrotiserende enterocolitis (NEC).<br>Samme studie viser dog at Sulindac øger risikoen.   | <b>3b</b>          |
| <b>Hjerneskade</b>            | Hos præterme børn viste behandling med indometacin (≥4 doser) en signifikant mindre risiko for "white matter injury".  | <b>3b</b>          |
| <b>Intracerebral blødning</b> | I ét studie viste NSAID ingen sammenhæng med intracerebral blødning hos fosteret.  | <b>3b</b>          |
| <b>Astma</b>                  | Ibuprofen er i to studier vist at have signifikant association med udviklingen af astma.   | <b>2b</b>          |
| <b>Amning</b>                 | Følgende anses som sikre at bruge i en kort periode: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibuprofen,</li> <li>• Indometacin,</li> <li>• diclofenac,</li> <li>• naproxen,</li> <li>• piroxicam,</li> <li>• tenoxicam,</li> </ul>                      | <b>promedicin</b>  |

| <b>PARACETAMOL</b>        | <b>Resumé af evidens</b>   | <b>Evidensgrad</b> |
|---------------------------|--|--------------------|
| <b>Misdannelsesrisiko</b> | Data fra >44.000 eksponerede viser ikke øget risiko for misdannelser.<br>Et stort kohortestudie viser dog, at > 4 ugers prænatal eksponering er associeret med kryptorkisme. | <b>2b</b>          |

|                       |  |           |
|-----------------------|--|-----------|
| <b>Abortrisiko</b>    | Der er ikke fundet øget risiko for spontan abort.  | <b>2b</b> |
| <b>Præterm fødsel</b> | Der er påvist let øget risiko for præterm fødsel hos kvinder med præeklampsi, men mulig confounding by indication.   | <b>2b</b> |
| <b>Præeklampsi</b>    | Der er påvist let øget risiko for præeklampsi, men mulig confounding by indication.  | <b>2b</b> |
| <b>Adfærd</b>         | Tre kohortestudier viser alle en association mellem prænatal paracetamol-eksponering og senere ADHD-symptomer; i ét af studierne efter > 4 ugers prænatal eksponering.   | <b>2b</b> |
| <b>Astma</b>          | Flere observationelle studier og metaanalyser heraf, tyder på en association mellem prænatal paracetamoleksponering og senere astma/hvæsende vejtrækning, men risiko for confounding by indication i form af luftvejsinfektioner, som man kun i begrænset omfang har justeret for. | <b>2a</b> |
| <b>Amning</b>         | Koncentrationen i modernælk er lav og fraset en enkelt kasuistik om udslæt hos et ammet barn, er der ikke beskrevet bivirkninger.  | <b>4</b>  |

| <b>TRIPTANER</b>          | <b>Resumé af evidens</b>  | <b>Evidensgrad</b>     |
|---------------------------|---|------------------------|
| <b>Misdannelsesrisiko</b> | Data fra 4888 1. trimester-eksponerede viser ikke øget risiko for misdannelser, hverken sammenlignet med raske eller med migrænikere, der ikke blev behandlet med triptaner under graviditeten.   | <b>2a</b>              |
| <b>Abortrisiko</b>        | En metaanalyse med i alt 178 eksponerede kvinder fandt øget risiko for spontan abort (OR 3.54) sammenlignet med raske kvinder.<br>Et kohortestudie med 528 1. trimester-eksponerede fandt dog kun incidens af spontan abort før uge 20 på 6.4% - dvs. næppe øget i fh.t. baggrundsbefolkningen. | <b>2a</b><br><b>2b</b> |
| <b>Præterm fødsel</b>     | Der er ikke påvist øget risiko for præterm fødsel.  | <b>2a</b>              |
| <b>Fødselsvægt</b>        | Ikke øget risiko for fødselsvægt <2500 g.   | <b>2b</b>              |
| <b>Adfærd</b>             | Et enkelt studie (N= knap 400) viser sammenhæng mellem prænatal triptan-eksponering og "externalising behavior" i tre års-alderen, mens der ikke er nogen association med "internalising behavior" og psykomotoriske problemer.   | <b>2b</b>              |
| <b>NAS</b>                | Der er ikke fundet litteratur vedr. neonatale abstinenser ved forbrug af Triptaner – givetvis fordi Triptaner tages som anfaldsbehandling, og derfor ikke giver tilvænning.   |                        |
| <b>Amning</b>             | Koncentrationen i modernælk er lav, og der er ikke  | <b>4</b>               |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | beskrevet bivirkninger hos ammede børn. |  |
|--|---|--|

| <b>GABAPENTIN (GBP)</b> | <b>Resumé af evidens</b>  | <b>Evidensgrad</b> |
|-------------------------|---|--------------------|
| <b>Overordnet</b>       | Der foreligger data fra ca. 300 eksponerede, uden tegn på øget forekomst af misdannelser hos fostrene. Datamængden er for begrænset til helt at frikende stoffet - men de foreliggende data giver omvendt ikke anledning til bekymring. | <b>3b</b>          |
| <b>Amning</b>           | Der er ikke beskrevet bivirkninger ved amning.  | <b>4</b>           |

## Rekommandationer

| <b>OPIOIDER</b>                           | <b>Rekommandationer</b>  | <b>Rek.-grad</b>    |
|---|--|---------------------|
| <b>Overordnet</b>                         | Begræns anvendelsen til lavest mulig dosis, i kortest mulig tid.   | <b>Ej graderbar</b> |
| <b>1. trimester</b>                       | Begræns anvendelsen pga. mistanke om let øget misdannelsesrisiko.  | <b>B</b>            |
| <b>3. trimester</b>                       | Begræns anvendelsen pga. risiko for neonatalt abstinenssyndrom.  | <b>A</b>            |
| <b>Præparatvalg</b>                       | 1.-valg af hurtigtvirkende opioid: Morfin<br>1.-valg af depotformuleret opioid: Depot-morfin<br>1.-valg af langtidsvirkende opioid: Buprenorfin<br>Metadon kan anvendes, og har muligvis særlig effekt ved neuropatiske smerter. | <b>B</b>            |
| <b>Valg af præparattype (formulering)</b> | Ved nyopståede akutte smerter: hurtigtvirkende opioid<br>Ved dagligt behov i mere end få uger: evt. skifte til depotform af hensyn til optimeret smertebehandling af den gravide.<br>Omkostning: øget NAS-risiko.                | <b>B</b>            |
| <b>Seponering</b>                         | Seponering af opioider hos tilvænnede bør ske i form af langsom nedtrapning f.eks. med 5 mg depotmorfin om ugen.   | <b>D</b>            |
| <b>Folinsyreprofylakse</b>                | Overvejes udvidet til fra 3 mdr. prægravid indtil fødsel pga. mulig øget risiko for NTD.   | <b>D</b>            |
| <b>CAVE naloxon</b>                       | CAVE naloxon hos tilvænnede. Det udløser akutte abstinenser, som kan være farlige for fostrene (og for de nyfødte, hvis givet til barnet efter fødslen).   | <b>C</b>            |



|  |  |                      |
|--|--|----------------------|
| <b>Kriterier for henv. til Familieambulatoriet</b>     | Alle gravide med opioid smertebehandling i mere end 7 dage bør konfereres med / henvises til Familieambulatoriet også mhp. evt. opfølgning af barnet.  | <b>Ej graderbar</b>  |
| <b>Kriterier for observation på neonatalafdelingen</b> | Dagligt opioidforbrug mindre end 4 uger før fødsel konfereres med pædiater fra Familieambulatoriet.  | <b>Ej graderbar</b>  |
| <b>Trafiksikkerhed</b>                                 | <p>Korttidsvirkende opioider, peroral behandling;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Som udgangspunkt ikke foreneligt med bilkørsel.</li> <li>• Ved sjældent brug (op til 3-4 x mdl.) skal pt. dog blot instrueres i at undgå bilkørsel i relevant tidsrum efter indtagelse. Ved tvivl rådføres med embedslægen.</li> </ul> <p>Injektionsbehandling eller suppositoriebehandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kørselsforbud, og kørekort vil ikke kunne fornys.</li> </ul> <p>Depot/langtidsvirkende opioider:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbud mod erhvervmæssig personbefordring</li> <li>• Privat kørsel forudsætter døgndosis mindre end: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfin: &lt;360 mg/d</li> <li>• Metadon: &lt;120 mg/d</li> <li>• Ved dosisøgning af depot/langtidsvirkende: Pausér bilkørsel 1-2 uger.</li> </ul> </li> </ul> | <b>Ej graderbar</b>  |
| <b>Amning</b>  | <p>Generelt: Amning anbefales, hvis forbruget er stabilt, og der ikke er samtidigt brug af anden afhængighedsskabende medicin.</p> <p>Undtagelse: <b>Kodein</b>, idet der er stor forskel på metaboliseringshastigheden. Hvis moderen er ultra rapid metabolizer risikeres morfinoverdosering af nyfødte. Der er forekommet neonatal dødsfald hos diende barn af mor på kodein, som var rapid metabolizer.</p>   | <b>B</b><br><b>C</b> |

| <b>NSAID</b>              | <b>Rekommandationer</b>   | <b>Rek.-grad</b> |
|---------------------------|---|------------------|
| <b>Overordnet</b>         | <p>Begræns (om muligt undgå) brugen, når graviditet forsøges opnået.</p> <p>På baggrund af aktuelle litteraturgennemgang findes der ikke evidens for at ændre på den allerede eksisterende guideline's anbefalinger mht. brugen af NSAID under graviditet</p> | <b>B</b>         |
| <b>Guideline fra 2009</b> | <p>≥ uge 34 + 1: NSAID næppe indiceret og bør sædvanligvis undlades.</p> <p>&lt; uge 34 + 0: NSAID kan anvendes i op til 48 – 72 timer uden frygt for væsentlige føtale bivirkninger.</p>   | -                |

|               |  |                   |
|---------------|--|-------------------|
|               | < uge 27 - 28: NSAID kan på "tvingende" indikation anvendes i flere uger. Konstriktion af ductus arteriosus bør vurderes ved UL-monitorering og AFI måles mindst 1 gang ugentligt. |                   |
| <b>Amning</b> | Flg. anses som sikkert at bruge i en kort periode:<br>Ibuprofen, Indometacin, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam, Tenoxicam   | <b>ProMedicin</b> |

| <b>PARACETAMOL</b> | <b>Rekommandationer</b>  | <b>Rek.-grad</b> |
|--------------------|--|------------------|
| <b>Overordnet</b>  | Kan anvendes.<br>Begræns brugen, da der specielt ved brug > 4 uger er fundet association med ADHD-lignende forstyrrelser og kryptorkisme | <b>B</b>         |
| <b>Amning</b>      | Kan anvendes.  | <b>C</b>         |

| <b>TRIPTANER</b>    | <b>Rekommandationer</b>                          | <b>Rek.-grad</b> |
|---------------------|--|------------------|
| <b>Overordnet</b>   | Kan anvendes.                                    | <b>B</b>         |
| <b>Præparatvalg</b> | 1.-valg: Sumatriptan, da det er bedst undersøgt. | <b>B</b>         |
| <b>Amning</b>       | Kan anvendes.                                    | <b>C</b>         |

| <b>GABAPENTIN</b> | <b>Rekommandationer</b>  | <b>Rek.-grad</b> |
|-------------------|--|------------------|
| <b>Overordnet</b> | Manglende erfaring. Data fra 300 eksponerede giver dog ikke anledning til bekymring. | <b>D</b>         |
| <b>Amning</b>     | Manglende erfaring. Der er dog ikke beskrevet bivirkninger ved amning.               | <b>D</b>         |

## Baggrund

### Generelt om smertetyper og -behandling (pennfører: Gitte Handberg)

Smerter inddeles overordnet i

- **Nociceptive (somatiske) smerter**
- **Viscerale smerter**
- **Neuropatiske smerter**
- **Komplekse kroniske smertetilstande**

**Nociceptive somatiske smerter** udgår fra knogler, led, muskler, hud og slimhinder. Smerter fra disse områder er ofte vellokaliserede, og ved akutte vævsskader medfører det inflammatoriske respons ofte bevægelsesudløste smerter. Ved kroniske nociceptive smerter er der typisk ingen perifere tegn på inflammation, hvilket kan være forvirrende og give anledning til mistro til patientens lidelseshistorie.

**Viscerale smerter** er typisk vanskeligere at lokalisere, og smerterne beskrives i mere diffuse vendinger, lige som der kan være meddelte smerter til andre og mere fjerne regioner af kroppen, fx hjertesmerter til venstre arm eller galdesmerter til højre skulderblad.

**Neuropatiske smerter** opstår i centralt og perifert nervevæv som følge af skade eller sygdom, og er generelt underdiagnosticerede. Smerterne vil ofte beskrives som sviende, stikkende, brændende, eventuelt jagende eller som elektriske stød. Alle disse smertebeskrivelser er klinisk vigtige for at rejse mistanken om neuropatiske smerte, men er ikke diagnostiske.

I klinisk sammenhæng er der stort overlap mellem de forskellige smertetilstande og de mulige interventioner.

**Komplekse kroniske smertetilstande.** Hvor den akutte smerte typisk er et symptom på vævsskade eller truende vævsskade, og hvor behandlingen af smerten nok så meget retter sig mod behandlingen af den udløsende årsag til smerten, er den komplekse kroniske smerte snarere at betragte som en selvstændig tilstand eller måske ligefrem en smertesygdom. Når en smertetilstand strækker sig udover det forventelige, ikke reagerer på sædvanligvis velfungerende behandlingstiltag eller breder sig, samt hvis patienten udvikler psykologiske, eksistentielle og sociale ledsagende problemstillinger, bør det overvejes, om patienten lider af en kompleks kronisk smertetilstand. Det er langt de færreste af de kroniske smertepatienter, der er ramt af en kompleks smertetilstand, men de der er, er vanskelige at behandle og er meget ressourcekrævende, både sundheds- og socioøkonomisk set (mange indlæggelser, stort medicinforbrug, tab af arbejde m.v.). Sådanne patienter skal så tidligt som muligt henvises til integreret tværfaglig intervention. Diagnostisk er der ikke klare objektive kriterier for komplekse kroniske smertetilstande. Denne usikkerhed om diagnosen har sit udgangspunkt i utilstrækkelig

forklaring på de underliggende smertemekanismer. Typisk er det også, at tilstanden ikke reagerer på sædvanlig medicinsk behandling. Disse forhold har desværre givet grobund for myter og mistænkeliggørelse af patientgruppen. Ikke blot imellem lægfolk, men også blandt fagfolk i social- og sundhedsvæsenet er der en udbredt tendens til, at når en smerteklage ikke kan objektiviseres, mistolkes patientens klage som psykisk betinget. Typiske eksempler på komplekse kroniske smertetilstande er fibromyalgi, følger efter piskesmældsskade, følger efter gentagne rygkirurgiske indgreb mv..

Klinisk og behandlingsorienteret inddeles smertetilstande i akutte og kroniske smerter. For hver smertetilstand er der en egen naturhistorie med forskellige behandlingsregimer og forskellige behandlingsmål. Går man fejl af dette og tror, at den viden man har om akutte smerter kan ekstrapoleres til de langvarige/kroniske smertetilstande, fejler man både hvad midler og mål for behandlingen af kroniske smerter angår.

Akut smerte kan være både intens og ubehagelig – som i forbindelse med en fødsel - men giver sjældent i sig selv anledning til psykosociale komplikationer. Man har en berettiget forventning om, at den akutte smerte snart er overstået, og både patient og behandler forventer, at patienten i løbet af kort tid kan genoptage sit normale liv igen. Den akutte smerte er genkendelig både for patienten og behandlere, der ved, hvordan smertetilstande skal håndteres. Den akutte smerte er overvejende et symptom, og behandlingen vil oftest med fordel kunne rettes mod den tilgrundliggende årsag – for den fødende at få barnet bragt til verden.

De forandringer der sker i nervesystemet hos den kroniske smerteramte er af neurohormonel, elektrofysiologisk og neuroinflammatorisk art. Forandringerne er ikke unikke for den kroniske smerte, men kan også ses ved akutte smerter. Der finder dog en accentuering af forandringerne sted med tiden, lige som der synes at opstå en psykologisk tilpasning hos den enkelte og hos nogen en psykologisk udmatning.

Kroniske smerter defineres som smerter, der har varet længere end 6 måneder, enten konstant eller hyppigt tilbagevendende. I Danmark er det ca. hver 5. dansker over 18 år, der ved spørgeskemaundersøgelser kan oplyse, at de har haft smerter i mere end 6 måneder, og selv om hyppigheden tager til med stigende alder, er der en del kvinder i den fødedygtige alder, der lider af kroniske smerter og som kan have svære smerteproblemer under en graviditet. For de fleste vil den kroniske smerte være mærkbar og betyde visse indskrænkninger i det enkelte individs liv, men smerterne vil sædvanligvis reagere på analgetisk behandling og vil trods alt kun betyde en mindre indgriben i hverdagen, i modsætning til en mindre gruppe af kroniske smertepatienter, der bliver ramt bio-psykosocialt.

Der er en betydelig ko-morbiditet forbundet med komplekse kroniske smerter: svære søvnforstyrrelser, kognitive forstyrrelser, samt angst og depression. At betragte søvnforstyrrelser, kognitive forstyrrelser og angst og depression som ledsagefænomener til smertetilstanden er en reminiscens fra det dualistiske paradigme. Mere og mere tyder på, at kroniske smerter skal

betragtes som en selvstændig smertesygdom med mange symptomer i en matrix med individuelle forskelle mellem symptomernes sværhedsgrad. Hvad der starter, og hvad der vedligeholder smerterne er ofte ikke klarlagt og kan være forskelligt fra individ til individ afhængigt af arv, miljø og personlighed.

Komplekse kroniske smerter håndteres i tværfaglige smertecentre, og ideelt tilbydes kroniske smertepatienter, der er gravide eller ammende, behandling, der foregår i tæt dialog mellem smertelæger og Familieambulatoriet / obstetrikere. I den bedste af alle verdener bliver den unge kvinde med kroniske smerter trappet ud af sin analgetiske behandling i god tid, inden hun bliver gravid, men i de tilfælde hvor smerterne er for intense til at dette kan lade sig gøre, må den analgetiske behandling tilrettelægges med størst mulig hensyn til de enkelte præparaters teratogene effekter.

For en behandler af en gravid kvinde med kroniske smerter (ofte årevis), med graviditetsbetingede smerter (uger til måneder) og akutte fødselsrelaterede smerter kan opgaven være tæt på uoverskuelig. For at komme bedst muligt igennem med hjælp til den enkelte patient er det nødvendigt, at behandleren hele tiden holder sig for øje, hvilken type smerte der for nuværende er den dominerende; smerterne skifter nemlig mellem at være dominerende til forskellige tider, og behandlingerne af de forskellige smertetyper er ikke ens. For den gravide, med kroniske smerter, vil der ofte være behov for at justere den smertestillende behandling, uanset i hvilken grad smerterne forstyrrer hverdagen.

### **Medicinsk behandling**

Nedenstående gennemgang er en generel beskrivelse af behandlingsmulighederne for de forskellige typer af smerter uden særligt hensyn til de modifikationer, der er nødvendige i forbindelse med graviditet og amning.

#### **Akutte smerter**

Behandling af akutte smerter varer typisk dage til få uger. Smerterne er oftest følsomme over for primære analgetika som paracetamol, NSAID og opioider, og det er muligt at opnå smertefrihed eller væsentlig smertelindring.

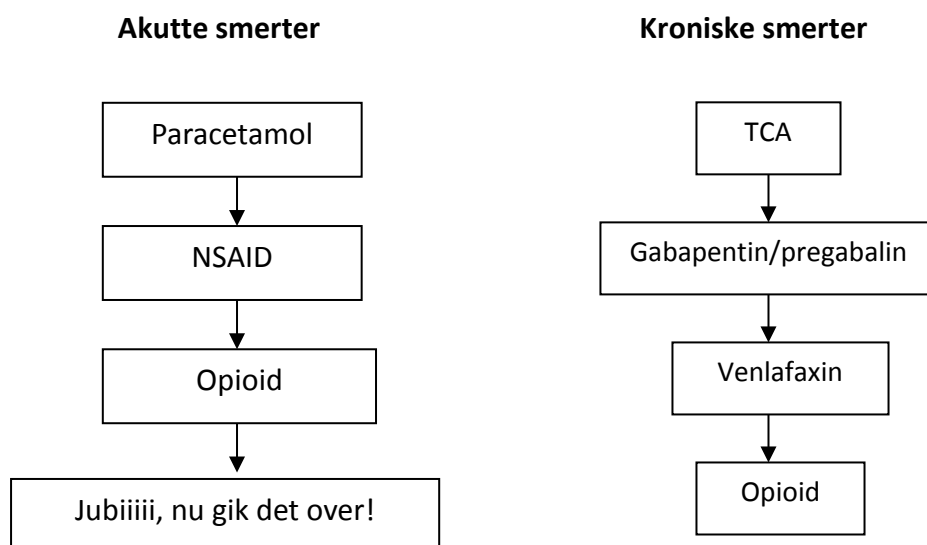
Behandlingen med især NSAID bør ikke fortsætte ud over nogle få uger, uden at der bliver taget stilling til, om der fortsat er indikation for behandlingen. Flere oversigtsartikler har peget på en additiv, måske synergistisk effekt ved kombinationen af NSAID og paracetamol til postoperative smerter.

#### **Kroniske smerter**

Kroniske smerter bør kun undtagelsesvis behandles med primære analgetika, og fast behandling med paracetamol og NSAID bør ikke fortsættes udover få uger. Langvarig behandling med paracetamol og NSAID - også i doser der ligger inden for det anbefalede - kan give anledning til

udvikling af medicininduceret hovedpine (MOH) hos hovedpinepatienter. Denne form for hovedpine forsvinder, når behandlingen med paracetamol og NSAID ophører. Det er uvist, om patienter med komplekse kroniske smerter også kan rammes af MOH, men klinisk synes en del spændingshovedpiner at fortage sig ved seponering af disse præparater.

**Figur 1. Algoritme for medicinsk behandling smerter.**



Behandling af patienter med kroniske smerter bør starte med tricycliske antidepressiva, uanset om man mener det drejer sig om en nociceptiv eller neuropatisk smertetilstand, da overlappet imellem smertetyperne er meget udtalt, se figur 1. De tricycliske antidepressiva har ligeværdig dokumenteret effekt i behandlingen af neuropatiske smerter, dvs. amitriptylin, nortriptylin og imipramin kan anvendes.

Gabapentin, der også er indregistreret til behandling af epilepsi, benyttes hyppigt til kroniske smerter og kan med fordel kombineres med tricycliske antidepressiva. Gabapentin anvendes også i visse postoperative smertebehandlinger.

Pregabalin kan bruges som alternativ, såfremt der er manglende effekt eller generende bivirkninger ved gabapentin.

Carbamazepin anvendes som 1.-valgspræparat ved trigeminusneuralgi (ansigtssmerter), men benyttes ellers sjældent til smertebehandling.

Venlafaxin er et SNRI, der bruges til patienter, der ikke har haft effekt eller har haft uacceptable bivirkninger af behandling med TCA eller gabapentin. Meget tyder dog på, at effekten på hovedpiner, både spændingshovedpiner og migræne, er så god, at Venlafaxin kan bruges tidligere i behandlingsforløbet i disse tilfælde. Venlafaxin har en bedre bivirkningsprofil, hvad angår alvorlige

kardielle problemer end TCA og færre interaktioner med andre stoffer. Venlafaxin virker i de høje doser på både serotonin-, noradrenalin- og dopaminreceptorerne.

Opioidreceptorer findes i centralnervesystemet (hjernen og rygmærven) i stor koncentration. Receptorerne findes imidlertid også perifert i bl.a. plasma, hvorfra receptorerne kan rekrutteres til områder med inflammatoriske processer, samt i hjertet og i gastro-intestinalkanalen. Der findes tre hovedtyper af opioidreceptorer, nemlig  $\mu$ -,  $\kappa$ - og  $\delta$ -receptorer. De perifere opioidreceptorer har uden den store succes været forsøgt udnyttet behandlingsmæssigt som mål for agonister med henblik på at opnå fx perioperativ smertelindring. De perifere opioidreceptorer har dog på det seneste fået fornyet interesse, idet der nu er præparater på markedet, som fungerer som perifere  $\mu$ -antagonister, der signifikant kan reducere den obstipation, der er en følge af så godt som al behandling med opioider.

Opioiderne er traditionelt blevet inddelt i såkaldt stærktvirkende opioider, fx morfin, og svagtvirkende opioider (Kodein og Tramadol). Klinisk er der ikke store forskelle på de forskellige præparaters virkning og bivirkningsprofiler. Tramadol har serotonerg og tapentadol noradrenerg virkning parallelt med deres opioidagonistiske virkning og nævnes derfor separat i nedenstående liste. I den følgende beskrivelse af brugen af opioider vil de alle være betragtet under et. De markedsførte opioider har alle overvejende, men i varierende grad, affinitet til  $\mu$ -receptorerne.

Morfin, kodein, fentanyl, ketobemidon, metadon, oxycodon, petidin er alle rene agonister. I smertecentrene benyttes contalgin (=depotformulering af morfin) og metadon ofte som førstevalg, idet de kan gives med 8 timers intervaller til langt de fleste patienter, og de er billigst at købe. Metadon er et langtidsvirkende opioid. Tramadol er et dual action præparat idet det, ud over sin opioid-effekt, også hæmmer reabsorption af serotonin i synapserne i centralnervesystemet (SSRI-effekt). Man bør være opmærksom på at samtidig behandling med et antidepressiva, især af SSRI-typen, kan fremkalde et serotonergt syndrom.

Tapentadol er ligeledes en dual action agonist. Tapentadol hæmmer reabsorption af noradrenalin (SNRI-virkning).

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist. Der er blandt mange behandlere en bekymring for, om den antagonistiske effekt af præparatet hindrer en tilstrækkelig analgetisk virkning, og især om patienterne ikke vil kunne behandles sufficient for en akut opstået smerte. Der er dog ikke noget, der tyder på, at den antagonistiske effekt har nogen klinisk betydning i de doser, vi anvender i smertebehandlingen, typisk under 2 til 3 mg i døgnet. I misbrugsbehandling udnyttes den antagonistiske virkning med døgn doser på 50 til 70 mg.

Opioider kan med fordel anvendes til behandling af kroniske smerter af både nociceptiv og neuropatisk karakter. Al behandling med opioider skal foregå under nøje observation af effekt og med respekt for patientens vurdering af balancen mellem effekt og bivirkninger.

For patienter med kroniske smerter med behov for daglige doser af opioider gennem mere end blot få uger behandles så vidt muligt alene med depotopioider. Der startes her typisk med depotmorfin 5-10 mg x 2-3, idet patienten følges tæt mht. effekt og bivirkninger. Der er principielt ikke en maksimal dosis for brug af opioider, men døgndoser over 150-200 mg morfin eller morfinækvivalenter hos kroniske smertepatienter bør være undtagelsen.

Hvis effekten af behandlingen ikke varer ved mellem de enkelte doser, kan der udløses abstinenser. Det er derfor vigtigt at spørge patienten, om hun kan mærke, når en dosis begynder at virke og igen aftage, inden næste dosis er berammet. Såfremt dette er tilfældet, opdeles døgndoserne i flere doser, alternativt kan døgndosis øges. Princippet i behandlingen er, at den skal være kontinuerlig, og at plasmakoncentrationen skal holdes jævn over hele døgnet. Under observation kan patienten herefter titreres, til der opnås en for patienten god balance mellem effekt og bivirkninger. Hvis effekten er utilstrækkelig på korrekt indikation, eller der opstår uacceptable bivirkninger, kan det overvejes at skifte til andet langtidsvirkende opioid (opioidrotation – se senere herom).

For nogle patienter kan behandling med transdermal administration være et alternativ til den orale depotbehandling. Generelt gælder, at for patienter i langtidsbehandling skal enhver form for injektioner undgås, idet risikoen for misbrug og tolerans sandsynligvis stiger ved disse behandlingsregimer. For visse typer af kroniske smertetilstande kan oral p. n. dosering med korttidsvirkende opioid tillades, typisk ved mere dynamisk betingede smertetilstande som fx sammenfald i columna med primært belastnings- og aktivitetsudløste smerter, galdestenssmerter eller pancreatitis. Hvis der anvendes korttidsvirkende opioider, bør forbruget monitoreres tæt og må ikke eskalere.

## Litteratursøgning

Med hjælp fra universitetsbiblioteket, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, blev nedenstående overordnede søgestrategi udarbejdet. Vi har anvendt følgende tre søgestrengte i PubMed med tilføjelse af relevante søgetermer for de enkelte analgetika/analgetikagrupper:

Vi har anvendt følgende 3 søgestrengte:

```
((("Labor, Obstetric"[Mesh]) OR ("Fetus"[Mesh]) OR "Infant, Newborn"[Mesh])) OR "Maternal Exposure"[Mesh]) OR ("Pregnant Women"[Mesh]) OR "Pregnancy"[Mesh])
```

```
(((((("Neonatal Abstinence Syndrome"[Mesh]) OR "Postpartum Hemorrhage"[Mesh]) OR ("Premature Birth"[Mesh]) OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh])) OR "Congenital Abnormalities"[Mesh]) OR (((("Abortion, Missed"[Mesh]) OR "Abortion, Habitual"[Mesh]) OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh])) AND ("2000/01/01"[PDat] : "2015/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]))) OR "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh])
```



"Breast Feeding"[Mesh]

### **Søgestrategi opioider**

Vi har desuden søgt efter eksisterende guidelines i UpToDate, NICE-guidelines, RCOG green-top guidelines, RANZCOG-guidelines, hos ACOG og i Cochrane-databasen.

Søgningen gav voldsomt mange hits, men

- Langt størstedelen omhandlede gravide med opioidmisbrug, primært heroinmisbrug, eller i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin.
- Betydeligt færre omhandlede kortvarig behandling af akutte smerter i relation til fødslen.
- Kun ganske få omhandlede opioidbehandling af kroniske smerter hos gravide

Herefter foretog vi grov håndsortering på titler, derefter på abstracts, derefter gennemgang af referencelister og citationslister. Vi har ikke fundet nogen prospektive, komparative studier af effekter & sideeffekter af de forskellige opioidtyper eller -formuleringer.

### **Søgestrategi NSAID**

Litteratursøgningen er udarbejdet den 14. december 2015.

Søgning 1 og søgning 2 er udarbejdet sammen (søgning 1 OR søgning 2 AND "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh], og begrænset til engelsk litteratur i perioden 01.01.2008-31.12.2015.

På baggrund af 567 hits, blev søgningen begrænset til kun at omfatte reviews. Der blev gennemgået 109 artikler med titel, abstract og evt. full text. Ud af disse var der to muligt relevante studier, hvor hele artiklen ikke var tilgængelig gennem statsbiblioteket. I alt blev ét ikke-systematisk review fra maj 2013 og et case-kontrol studie inkluderet.

Herefter blev søgning 1 og 2 reduceret til artikler publiceret i perioden 01.01.2013 til 31.12.2015. Dette resulterede i inklusionen af yderligere 8 studier, heraf ét ikke-systematisk review fra 2012.

Litteratursøgning ang. amning i perioden 01.01.2009-31.12.2015 gav 12 hits. Alle relevante artikler var inkluderet gennem de tidligere søgninger.

Dette dokument omhandler smertebehandling hos gravide og der er derfor ikke lavet en målrettet litteratursøgning mod brugen af acetylsalicylsyre, andet end angivet i inkluderede artikler.

### **Søgestrategi Paracetamol**

Søgeord: Acetaminophen, paracetamol, pregnancy, behavioral, ADHD, astma.

Fandt 309 hits på pubmed.com, som efter gennemgang af abstracts blev reduceret til 22. Søgte kun efter publicerede artikler indenfor de sidste 10 år.

### Søgestrategi Triptaner

De tre fælles søgestrengene blev anvendt i kombination med en søgning på de generiske navne for de syv triptaner og for migræne:

```
AND (("sumatriptan"[Mesh]) OR ("naratriptan"[Mesh]) OR ("rizatriptan"[Mesh]) OR ("eleatriptan"[Mesh]) OR ("frovatriptan"[Mesh]) OR ("almotriptan"[Mesh]) OR ("zolmitriptan"[Mesh]) OR ("triptan"[All fields]) OR ("migraine"[Mesh]))
```

Der blev gennemført 3 søgninger og alle tre blev søgt sidste gang d. 22. november 2015. Første søgning resulterede i 39 titler. Efter sortering på titel og abstract: 19 artikler læst i fuld tekst. Anden søgning resulterede i 22 titler. Efter sortering på titel og abstract og frasortering af dubletter fra første søgning: 0 artikler udvalgt. Tredje søgning resulterede i 3 titler. Alle tre artikler læst i fuld tekst.

Der blev identificeret en metaanalyse (5) af seks originalartikler, der undersøger brug af triptaner hos kvinder med graviditetsønske og gravide. Herudover blev der identificeret yderligere én originalartikel, som er medtaget i retningslinjen (6). Resultaterne fra originalstudierne ses i tabel.

Der blev identificeret fire reviews om triptaner og amning.

Desuden er der tilføjet enkelte referencer fra de inkluderede artikler samt [Dansk Hovedpineselskabs referenceprogram](#).

### Søgestrategi Gabapentin

Der er d. 14.12.15 søgt på de 3 søgestrengene med henholdsvis 97, 44 og 16 søgeresultater. Desuden er søgt på Gabapentin og pregnancy med 106 søgeresultater.

## Opioider

Det er velkendt, at **illegalt opioidmisbrug** i graviditeten øger risikoen for misdannelser, spontan abort, væksthæmning, dødfødsel, præterm fødsel og neonatal abstinenssyndrom (NAS)<sup>29</sup>.

Hvorvidt de obstetriske komplikationer skyldes selve opioideksponeringen eller confoundereffekter er uklart, idet opioidmisbrug fører mange andre uønskede livsstilsfaktorer med sig. Gravide i opioid-substitutionsbehandling med Metadon eller Buprenorfin har betydeligt bedre graviditetsudkomme, end gravide i fortsat illegalt misbrug, omend de fortsat har højere risici end baggrundsbefolkningen. Dette kunne indikere en direkte effekt af opioiderne, men kunne også være udtryk for confounder-effekt, da substitutionsbehandling som regel også har en positiv effekt på de øvrige livsstilsfaktorer.

Populationen der modtager opioider for afhængighed adskiller sig fra den, der får opioider som analgetika, ligesom der er forskel på præparatvalg og doseringer i de to populationer<sup>30</sup>. Undersøgelsesresultater fra den ene population kan derfor ikke blot ekstrapoleres til den anden population.

Forekomsten af gravide i opioidbehandling i DK er ukendt p.t. Det er håbet, at Familieambulatoriedatabasen vil kaste lys herover. I perioden 1.1.2012 til 31.10.2014 har 142 gravide smertepatienter været fulgt i familieambulatorierne<sup>107</sup>. Dette udgør dog givetvis kun toppen af isbjerget, da kriteriet for henvisning til familieambulatorierne er dagligt opioidforbrug i mere end 1 uge - og da ikke alle er opmærksomme på at familieambulatorierne også retter sig mod kvinder med brug af potentielt vanedannende medicin. I større opgørelser fra USA angives, at 21% (2000-2007)<sup>5</sup> hhv. 28% (2009-2011)<sup>26</sup> af den gravide population havde indløst recept på opioid i løbet af graviditeten. Tal for eksponeringen i 1. trimester er noget lavere; mellem 2-14,5%<sup>37</sup> Til sammenligning havde 6% af gravide i Norge i årene 2004-2008 fået udskrevet recept på opioid i perioden 3 mdr. før, under eller indenfor 3 mdr. efter graviditeten<sup>12</sup>.

### **Eksisterende anbefalinger vedr. behandling af kroniske smerter hos gravide**

Der findes p.t. ingen anbefalinger i UpToDate, NICE-guidelines, RCOG green-top guidelines, RANZCOG-guidelines, ACOG eller Cochrane databasen, vedr. længerevarende smertebehandling under graviditet.

Vi har fundet 2 guidelines<sup>3,18</sup> omhandlende opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter generelt, som hver indeholder meget korte afsnit vedr. gravide. Endvidere har vi fundet et review<sup>35</sup>, som specifikt omhandler behandling af gravide med kroniske smerter:

1. **The American Pain Society's Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain (2009)**<sup>3</sup> har et ganske kort afsnit vedr. opioidbehandling af kroniske smerter hos gravide. Deres eneste rekommandation lyder:  
*"Klinikere bør rådgive kvinder i fertil alder om fordele og ulemper ved kronisk opioidbehandling under graviditet og ammeperiode. Klinikere bør opfordre til minimal eller slet ingen brug af kronisk opioidbehandling under graviditet, med mindre fordelene opvejer ulemperne (f.eks. ved svær, invaliderende smerter, som kun lader sig kontrollere af opioider). I tilfælde af kronisk opioidbehandling under graviditet, må klinikerne forudse og tage højde for risici hos mor og barn (Rekommandationsgrad: stærk, Evidensgrad: lav)."*  
Der er således ingen rekommandationer vedr. valg af opioidtype, -formulering, dosering, udtrapningstempo ell. lign.
2. **Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain clinical summary for family physicians (2011)**<sup>18</sup> indeholder et lille afsnit vedr. opioidbehandling af gravide. Heri refereres flg.:
  - a. Opioid-forbrug i 1. trimester øger risikoen for hjertemisdannelser<sup>2</sup>.

- b. Dagligt opioid-forbrug for kroniske smerter kan medføre NAS<sup>11</sup> (lille serie på 13 cases).
- c. Rapid metabolizers omdanner kodein til morfin så hurtigt, at det kan føre til toksicitet hos diende børn<sup>21</sup>.

På denne baggrund angives flg. anbefalinger:

1. Gravide og kvinder med graviditetsønske bør trappes ud af opioid-behandling.
2. Udtrapningen bør ske langsomt for at undgå abstinenser.
3. Hvis udtrapningen medfører svære smerter, bibeholdes dosis i stedet på lavest mulige effektive
4. Kodein bør undgås under amning – eller max. gives i 4 døgn
5. Gravide med dagligt opioidforbrug mere end sv.t. 50 mg morfin-ækvivalenter bør følges af specialiserede teams.
6. Ved opioidafhængig anbefales Metadon eller Buprenorfin.

Udover anbefalingen om Metadon eller Buprenorfin ved opioidafhængighed gives der ikke nogen rekommandationer vedr. valg af opioidtype, -formulering, -dosering etc.

3. **Safe Management of Chronic Pain in Pregnancy (2014)**<sup>28</sup>. Et usystematisk review der præsenterer den eksisterende evidens vedr. diverse analgetika mht. f.eks. teratogenicitet, abortrisiko, risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt, neonatalt abstinenssyndrom og langtidseffekter på børnenes neuropsykologiske udvikling, og eventuelle problemer i forhold til amning.

Af reviewet fremgår flg.: *”Der findes ingen særlige protokoller for behandling af gravide med kroniske smerter. Klinikerne er derfor nødsaget til at anvende almene behandlingsstrategier for ikke-gravide, og tilpasse dem til gravide.*

*En tværfaglig behandlingsstrategi er bedst, omfattende farmakologisk, psykologisk og fysisk behandling, i form af interventioner der adresserer de følelsesmæssige, kognitive, relationelle og sociale aspekter, der bidrager til smerten og dens vedligeholdelse.”*

Der anbefales folinsyreprofylakse, 1 mg dgl., fra graviditetsønske til fødsel, pga. vurdering af forhøjet risiko for NTD ved opioidbehandling i graviditeten.

## Risici ved opioider i graviditeten

### Teratogenicitet

Hidtil har opioider ikke været anset for at være teratogene hos mennesker. Der er dog indenfor de seneste år kommet større studier, tydende på let øget risiko for misdannelser ved opioideksponering i tidlig graviditet.

- Et dansk retrospektivt registerbaseret kohortestudie<sup>24</sup> fra 2015 sammenlignede forekomst af misdannelser blandt børn født af mødre med kendt heroin-misbrug, eller i behandling med metadon eller buprenorfin (N=557), med forekomsten blandt børn født af

ueksponerede kvinder (N=950.172). Resultat: PR 2.0 (CI 1.5-2.6) for misdannelser generelt – uden noget mønster. Kommentarer: Studiet omhandlede opioidafhængige gravide, og ikke som udgangspunkt gravide, der fik opioid som led i smertebehandling.

Eksponeringsdata beroede på receptudskrivelser, og kunne ikke differentiere ml. metadon og buprenorfin udskrevet mhp. substitutionsbehandling eller mhp. smertebehandling. Resultatet var uafhængigt af tobaksforbruget hos kvinderne.

- Et svensk registerbaseret kohorte-studie<sup>20</sup> fra 2015 sammenlignede misdannelsesforekomst hos Tramadol-eksponerede (N=1751) i forhold til ueksponerede (N=1.682.846). Desuden præsenteres OR for kodein i kombination med PCM, (N=2.655), andre naturlige opioider (N=556, heraf morfin 494), andre syntetiske opioider (N=315). Resultater:
  - OR(alle misdannelser): **1.30** (CI 1.06-1.69) (Tramadol)
  - OR(CHD): **1.56** (CI 1.04-2.29) (Tramadol)
  - OR(Pes Equinvarus): **3.63** (CI 1.61-6.89) (Tramadol)
  - OR(alle misdannelser): **1.42** (CI 1.19-1.69) (Kodein m. PCM)
  - OR (CHD): **2.94** (CI 1.18-6.06) (Andre syntetiske opioider)
  - Andre naturlige opioider end Kodein var ikke associeret til øget forekomst af misdannelser (Kodein var IKKE undersøgt som ren eksponering, men i kombination med PCM)
- The Slone Epidemiology Center Birth Defects Study<sup>37</sup>, et amerikansk case-kontrol-studie fra 2013 sammenlignede forekomsten af opioideksponering indenfor de første 8 uger efter sidste menstruation hos 305 cases af neuralrørsdefekt, med 7.125 børn uden misdannelser, og 13.405 cases med andre misdannelser. Resultat: OR 2.2 (CI 1.2-24.2) for neuralrørsdefekt ved opioideksponering indenfor 8 uger efter SM. Kommentarer: Retrospektivt case-control-studie, med risiko for recall bias. Der var rapporteret brug af 15 forskellige typer af opioider, uden mulighed for at lave subgruppeanalyser (for små grupper). Confounderkontrol viste ingen forskel i anvendelsen af folinsyre mellem grupperne.
- The National Birth Defect Prevention Study<sup>2</sup>; et amerikansk retrospektivt case-kontrol-studie fra 2011, sammenlignede graviditetsudkomme for 17.449 kvinder der rapporterede at have fået (lægeordineret) opioid fra 1 måned før til 3 mdr. efter konceptionen. Kontrolgruppen bestod af 6.701 ueksponerede kvinder. Resultat: OR 2-3 for hjertefejl, spina bifida og gastroschise. Studiet kritiseres imidlertid for stor risiko for re-call-bias, idet cases blev fundet ved telefoninterview, der fandt sted op til 2 år efter fødslen, at der ikke blev foretaget confounder-kontrol for f.eks. rygning, og at mange af de indtagne opioider var formuleringer blandet med andre medikamenter. Der er tilsyneladende heller ikke foretaget confounderkontrol for anvendelse af folinsyre<sup>6</sup>.
- Et norsk prospektivt case-kontrolstudie af kodeineksponerede (Norske mor-barn-

database)<sup>23</sup> fra 2011 fandt imidlertid ingen signifikant forskel på misdannelsesrisikoen hos kodeineksponerede cases (N=2.666), sammenlignet med ueksponerede kontroller (N=65.316) – OR 0.9 (CI 0.8-1.1). Der fandtes blandt de kodeineksponerede øget risiko for planlagt kejsersnit (OR 1.4 (CI 1.2-1.7)) og for post partum blødning (OR 1.3 (CI 1.1-1.5)).

- Adskillige dyrestudier støtter at der kan forekomme CNS-effekter (refereret i <sup>37</sup>).

For overskuelighedens skyld er resultaterne opstillet skematisk i figur 2. De enkelte studier om misdannelsesrisiko ved opioider er også vist skematisk i figur 3.

**Figur 2. Skematisk oversigt over OR for misdannelser ved opioideksponering**

| Eksponering                                       | Alle misdannelser  | Hjerte-<br>misdannelser | Neuralrørs-<br>defekt                | Gastroschise     | Klumpfod           |
|---|--------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Alle opioider</b>                              |                    | 2-3 <sup>2</sup>        | 2-3 <sup>2</sup> , 2.2 <sup>37</sup> | 2-3 <sup>2</sup> | 2-3 <sup>2</sup>   |
| <b>Tramadol</b>                                   | 1.30 <sup>20</sup> | 1.56 <sup>20</sup>      |                                      |                  | 3.63 <sup>20</sup> |
| <b>Andre syntetiske opioider (minus Tramadol)</b> |                    | 2.94 <sup>20</sup>      |                                      |                  |                    |
| <b>Kodein</b>                                     | NS <sup>23</sup>   |                         |                                      |                  |                    |
| <b>Kodein (rent ELLER i komb. med PCM)</b>        | 1.42 <sup>20</sup> |                         |                                      |                  |                    |
| <b>Heroin, metadon ell. Buprenorfin</b>           | 2.0 <sup>24</sup>  |                         |                                      |                  |                    |

#### Konklusion vedr. misdannelsesrisici

- Der er muligvis en yderst beskedent øget misdannelsesrisiko ved analgetisk opioidforbrug.
- De metodologisk bedste studier er hhv. kodeinstudiet<sup>23</sup>, der ikke viste signifikant øget risiko, og tramadolstudiet<sup>20</sup>, der viste signifikant øget risiko for klumpfod (OR 3.63) og hjertemisdannelser (OR 1.56) ved tramadol, og signifikant øget risiko for

hjertermisdannelser ved brug af andre syntetiske opioider end tramadol (OR 2.94).

**Figur 3. Evidenstabel vedrørende misdannelsesrisiko ved opioider i graviditeten**

| Studie                                     | Design   | N<br>(samlet<br>>26.000)   | Ekspone-<br>ring   | Do-<br>ser | Fund   | Kommen-<br>tar   |
|--|--|--|--|------------|--|--|
| <b>Broussard et al</b><br>(2010)           | Pop.-<br>baseret<br>case-<br>control-<br>studie<br>(1997-<br>2005) | Cases:<br><b>17.449</b><br><b>(2.6%)</b><br>Controls:<br>6.701<br>(2.0%)                                       | 1 md før<br>konception<br>→ 1.<br>trimester<br>opioidtype<br>uoplyst           | Uoplyst    | VSD: OR 2.7<br>ASD: OR 2.0<br>HLHS: OR<br>2.4<br>NTD: OR 2.0<br>AWD: OR 1.8                          | <b>Re-call<br/>bias</b> , op til<br>2 år til tlf.<br>Mange<br>havde fået<br><b>blandings-<br/>præparater</b> |
| <b>Nezvalova-Henriksen et al</b><br>(2011) | Den<br>norske<br>mor-barn-<br>kohorte<br>(1999-<br>2006)           | Cases:<br><b>2.666</b><br>Controls:<br>65.316  | 1-7 dage<br>8-14 dage<br>>14 dage<br><b>Codein</b>                             | Uoplyst    | NS<br>Akut<br>kejsersnit<br>(OR 1.3)<br>Post partum<br>bld. (OR<br>1.2)                              | Spørgeske<br>maer<br>indtil uge<br>18<br>Uge 19-29<br>Efter uge<br>30  |
| <b>Yazdy et al</b><br>(2013)               | Pop.-<br>baseret<br>case-<br>control<br>studie<br>(1998-<br>2010)  | Cases:<br><b>305 (3.9%)</b><br>Controls:<br>7.125(1.6%<br>)  | Ethvert<br>opioidforb<br>rug GA <<br>8+0<br>Opioidtype<br>uoplyst              | Uoplyst    | NTD:<br>OR=2.2   | Re-call<br>bias;<br>eksponeri<br>ngs-data<br>beror på<br>telefonopk<br>ald 6 mdr.<br>p.p.                    |
| <b>Källén et al</b><br>(2015)              | Registerba<br>seret<br>kohortestu<br>die<br>(1997-<br>2013)        | Cases:<br>5.277<br><b>1.751</b><br>(tramadol)<br><b>2.655</b><br>(kodein/PC<br>M)<br><b>556</b><br>(naturlige) | Inden<br>første<br>jordemode<br>rbesøg i<br>uge 10-12<br>Opioidtype<br>oplyst. | Uoplyst    | <b>Tramadol:</b><br>Alle<br>OR=1.3<br>CHD<br>OR=1.56<br>Klumpfod=3<br>.63<br><b>Kodein/PC<br/>M:</b> | Spurgt ved<br>1.<br>jordemod<br>er<br>Besøg, GA<br>10-12<br>Abortered<br>e fostre?                           |

|                              |   |   |   |         |   |  |
|------------------------------|---|---|---|---------|---|--|
|                              |   | <b>315</b><br>(syntetiske)  |   |         | Alle<br>OR=1.42<br><b>Syntetiske:</b><br>CHD<br>OR=2.94 |  |
|                              |   | Controls:<br>1.682.846  |   |         |   |  |
| <b>Nørgaard et al (2015)</b> | Retrospektivt Registerbaseret kohortestudie (1997-2011) | Eksponderede:<br><b>557 (0.06%)</b><br>Kohorte:<br><b>950.172</b><br>graviditeter | Heroin ell. substitution<br>Heroin:<br><b>5%</b><br>Metadon:<br><b>35%</b><br>Bupr.:<br><b>30%</b><br>Blanding:<br><b>30%</b> | Uoplyst | Øget risiko i alle 3 grupper (PR=1.9, intet mønster)    | Rygning svært overrepræsenteret (72% vs. 17%), men ikke årsagen. |

### Abortrisiko

Der er begrænsede oplysninger vedr. abortrisiko ved opioideksponering som analgetisk behandling. Et lille fransk prospektivt case-control-studie, kun publiceret som konference-abstract, sammenlignede 146 Tramadol-eksponerede med 292 kontroller viste en abortfrekvens på 14 i den eksponerede gruppe, mod 3.4 i kontrolgruppen<sup>10</sup>. Studiet er dog ganske lille, og forekomsten af spontane aborter i kontrolgruppen er påfaldende lav.

Konklusion: Der er ikke valide data til at belyse en evt. association mellem opioidforbrug i graviditeten, og øget risiko for spontant abort.

### Væksthæmning

- Det er velkendt, at opioidaafhængighed øger risikoen for væksthæmning – mest udtalt ved illegalt forbrug, men også ved medicinsk substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin<sup>24</sup>.
- Anvendt i smertestillende doser dog næppe væksthæmmende effekt. I 2 tidligere beskrevne store amerikanske kohortestudier, der havde hhv. NAS og misdannelser som primære outcome-mål, fandt man ikke øget forekomst af lav fødselsvægt hos opioideksponerede<sup>26,30</sup>.



Konklusion: Tilsyneladende ikke øget risiko for væksthæmning som følge af analgetisk forbrug af opioider under graviditeten – om end det er velkendt at det kan forekomme ved store doser opioiddoser, som ved opioidsubstitution.

Begge studier er dog svage i forhold til registrering af den reelle eksponering; det ene (og største) studie beror på registerdata af receptudskrivelser – hvilket jo ikke er ensbetydende med at kvinderne har taget medicinen. Det andet studie er særligt kritiseret for risiko for recall bias, eksponeringsdata hviler på oplysninger fra telefoninterview op til 2 år efter fødslen. Såvel en underrapportering som en overrapportering af forbruget kan være med til at udviske en eventuel effekt.

### **Præterm fødsel**

- Et amerikansk observationelt kohortestudie af Medicaid-data<sup>5</sup> sammenlignede udkomme for opioideksponerede gravide (N=290.605) med ueksponerede gravide (N=1.379.450) (definition af eksponering: indløsning af mindst 1 recept på opioid i graviditeten). Der var signifikant øget risiko for præterm fødsel blandt den subgruppe af børn der udviklede NAS, men i den opioideksponerede gruppe som helhed var der ikke forøget risiko.
- Et amerikansk retrospektivt kohortestudie<sup>19</sup> af gravide fra Mayo-klinikkerne fra 2011, der sammenlignede outcome hos børn af mødre, der havde fået opioid mod smerter i  $\geq 1$  md. (N=167), med forekomsten hos ikke-eksponerede (N=26.314) viste ingen øget forekomst af spontan præterm fødsel blandt opioid-eksponerede. Imidlertid var der øget forekomst af iatrogen præterm fødsel, idet fødsel blev induceret pga. moderens smertetilstand.

Konklusion vedr. risiko for præterm fødsel: Næppe øget risiko som følge af analgetisk opioidforbrug under graviditeten.

### **Langtidsrisiko for børnene**

I forhold til korttidsrisikoen (respirationsdepression, NAS) er langtidseffekterne af intrauterin eksponering for opioider langt dårligere belyst. Flere studier beskriver derimod vanskelighederne ved at lave videnskabelige undersøgelser af den neuro-psykologiske effekt, da den neuropsykologiske udvikling netop er multifaktorielt betinget, og der er mange confounders. Vi har kun fundet studier der adresserede børn af opioidafhængige mødre, ikke børn af mødre der har været i analgetisk behandling med opioid.

1. Der er publiceret en enkelt metaanalyse fra 2014<sup>1</sup> af studier med kvantitative udkommedata vedr. børn af opioidafhængige mødre, og deres neuropsykologiske udvikling. Metaanalysen er udført i henhold til PRISMA guidelines, og baserer sig på 5 små case-control-studier (33-143 eksponerede, og 45-85 kontroller). Børnene blev vurderet mht. generelle kognitive funktion, sproglige udvikling, non-verbale skills, psykomotoriske udvikling, eksekutivfunktioner (analyse og planlægning), hukommelse og sociale og følelsesmæssige reguleringsevne. Der blev ikke fundet signifikant effekt på børnenes

udvikling – men **trends** mod forsinket udvikling indenfor alle domæner. Studiet omhandlede kun børn i før-skolealder.

2. Et endnu nyere case-control-studie<sup>22</sup> sammenlignede status i 6-månedersalderen for 81 børn af metadon-substituerede mødre, sammenlignet med 26 ueksponerede. De opioideksponerede børn scorede dårligere på alle domæner variabler. En confounder var dårligere synsudvikling hos de opioideksponerede.

Dyrestudier af opioidafhængige dyr støtter at der kan være en effekt på dyrenes hjernefunktion på lang sigt<sup>9</sup>.

### Sansesarthed

Vi har ikke kunne finde noget medicinsk litteratur, der omhandler "sansesarthed" hos opioideksponerede børn med mødre i smertebehandling. Da abstinente og andre rusmiddelksponerede nyfødte ofte er sansesarte, kan vi have en formodning om at det også gælder opioid- eksponerede børn generelt.

Det er beskrevet, at børn født af misbrugende kvinder er meget sensible, når det gælder sansepåvirkning. De har et forhøjet beredskab, en overfølsomhed over for påvirkninger af de kropslige sanser<sup>33</sup>. Den abstinente og alkoholskadede nyfødte er ikke i stand til at strukturere, organisere og udelukke de mange sanseudtryk, det udsættes for, så snart det bliver født. Det tager alle sanseindtrykkene ind og bliver derfor overstimuleret<sup>31</sup>.

### NAS-risiko

I 2015 er der kommet 2 store registerbaserede undersøgelser, der begge ser på NAS-risiko i relation til opioidforbrug<sup>5,26</sup>.

Hvor det tidligere har været opfattelsen, at NAS-risikoen var uafhængig af opioiddosis, viser de 2 nye studier samstemmende, at NAS-risikoen afhænger af den kumulerede opioiddosis i graviditeten, op til en kumuleret dosis på ca. 12.000 mg morfin-ækvivalenter (MME), hvorefter den når et plateau.

Den tidligere opfattelse skyldes givetvis, at man hidtil kun har set på opioidafhængige mødre, og dermed kun set på spektret af kumulerede doser >12.000 MME.

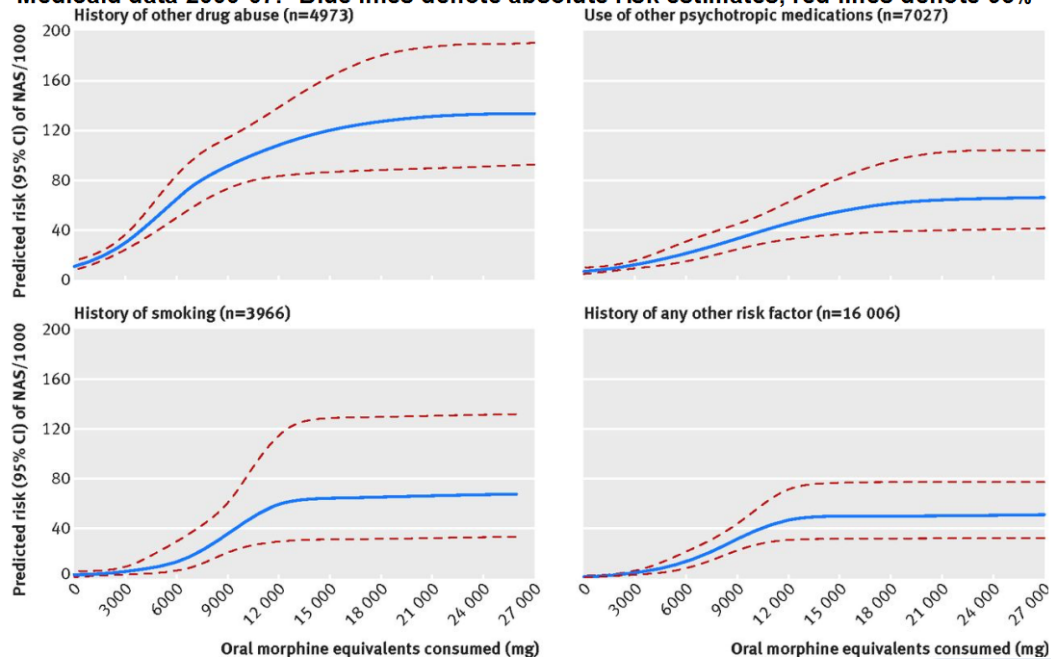
- Et registerbaseret observationelt kohortestudie (N=1.379.450) af Medicaiddata fra 46 amerikanske stater<sup>5</sup> (2015) så på NAS-risikoen blandt eksponerede (N=290.605). Eksponeringen blev defineret som indløsning af recept på opioid, og underinddelt i tidlig (1. & 2. trimester) eller sen (3. trimester), efter varighed (<30 dage/>30 dage), og efter formulering (hurtigtvirkende / slow-release eller langtidsvirkende – de sidste 2 grupper var poolede). Der blev fundet flg. NAS-risici:
  - Over-all for alle eksponerede: 0.59% (CI 0.56-0.62)
  - >30 dage: 2.37% (CI 2.21-2.54)

- <30 dage: 0.35% (CI 0.33-0.37)
- Sen eksponering: 0.78% (CI 0.73-0.82)
- Tidlig eksponering: 0.42% (CI 0.39-0.46)

Endvidere blev der lavet risiko-stratificering afhængig af øvrige risikofaktorer, resultater herfor ses illustreret i figur 4.

**Figur 4. Risiko for NAS ved akkumulerede opioidforbrug gennem graviditeten<sup>5</sup>**

**Risk of neonatal abstinence syndrome (NAS) according to cumulative opioid consumed (in morphine equivalent milligrams) during pregnancy in long term users of prescription opioids, Medicaid data 2000-07. \*Blue lines denote absolute risk estimates, red lines denote 95% CI**



Rishi J Desai et al. BMJ 2015;350:bmj.h2102



©2015 by British Medical Journal Publishing Group

NAS-risikoen var

- Afhængig af kumuleret graviditetsdosis, indtil ≈12.000 MME
- Afhængig af varigheden af eksponeringen (værre, jo længere)
- Afhængig af timingen af eksponeringen (værre jo tættere på fødslen)
- Afhængig af forekomst af øvrige risikofaktorer (som kendt opioid-afhængighed, alkohol- eller anden rusmiddelafhængighed, psykofarmaka-forbrug, rygning)

Kommentar: hyppigheden af abstinenser angives her betydeligt lavere, end hvad vi ser i Familieambulatorierne i Danmark.

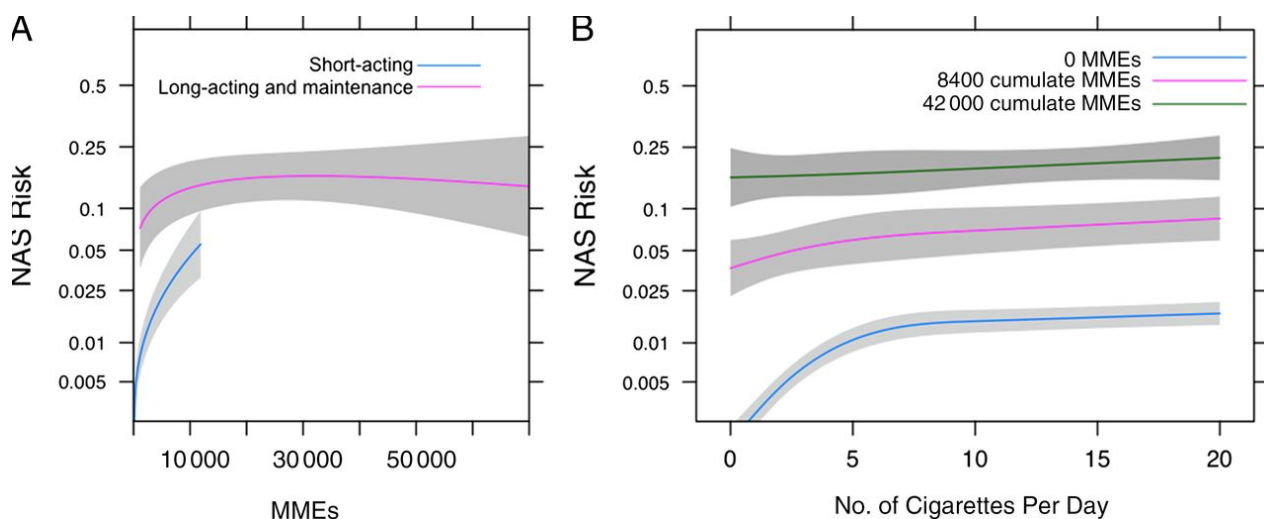
- Et stort registerbaseret retrospektivt longitudinelt kohortestudie fra USA så på NAS-risikoen afhængigt af opioid-formuleringen<sup>26</sup>. I en kohorte på 112.029 gravide var der 28%

opioideksponerede (N=31.354). Eksponering blev defineret som enhver indløsning af lægeordineret recept på opioid i graviditeten. Der blev inddelt i hurtigtvirkende, depotformuleringer og vedligeholdelsesbehandling.

Man fandt, helt i lighed med ovenstående studie, at

- NAS-risikoen steg med stigende kumuleret dosis indtil en kumuleret dosis på ca. 12.000 MME (sv.t. ca. 40 MME dgl. gennem hele graviditeten) for såvel hurtigtvirkende som for depotformulerede / langtidsvirkende opioider
- At NAS-risikoen var betydeligt højere for depotformuleringer/langtidsvirkende formuleringer sammenlignet med hurtigtvirkende formuleringer, ved samme opioid-eksponeringer.
- Desuden så man, også i lighed med Medicaid-studiet<sup>5</sup>, at tobaksrygning forværede NAS-risikoen – og jo større tobaksforbrug, des højere NAS-risiko, se fig 5.

**Figur 5 Risiko for NAS ved forskellige opioidtyper og ved rygning<sup>26</sup>**



Probability of NAS. A, Opioid type and cumulative morphine milligram equivalents (MMEs). B, Number of cigarettes smoked per day and cumulative MMEs after adjusting for maternal characteristics, infant characteristics, and birth characteristics. Graph A: Cumulative MMEs and risk of NAS for short-acting opioid preparations ( $P < .001$ ) and long-acting/maintenance opioid preparations ( $P = .16$ ). Graph B: An increasing number of cigarettes raised the risk of NAS among women with 0 cumulative MME (ie, receiving no legal opioids;  $P < .001$ ) receiving a cumulative total of 8400 MMEs, which equals oxycodone 10 mg q6h  $\times$  20 weeks ( $P < .001$ ), and 42000 MMEs, which equals buprenorphine 24 mg daily  $\times$  25 weeks ( $P < .001$ ). The absolute risk and 95% CIs of NAS have been adjusted for cumulative opioid dose in MMEs, maternal age, maternal education, birth number, infant birth weight, year of birth, maternal race, infant gender, multiple gestations, and interaction effects of drug type  $\times$  cumulative opioid dose ( $P = .002$ ), number of cigarettes smoked per day  $\times$  cumulative opioid dose ( $P < .001$ ), and drug type  $\times$  number of cigarettes smoked per day. Total sample = 112029 mother–infant dyads, 30651 mothers with OPR use, and 1086 infants with NAS.

### Konklusion vedr. NAS-risiko

- Risikoen stiger med stigende kumuleret opioid-eksponering, indtil samlet dosis  $\approx$ 12.000 MME<sup>5,26</sup>

- Behandling med depotformulering/langtidsvirkende opioid indebærer større NAS-risiko for sammenlignelig opioid-dosis
- Risikoen forstærkes af øvrige risikofaktorer som
  - Anamnese med stofmisbrug
  - SSRI-forbrug
  - Tobaksrygning

### Hurtigt virkende / depot

Hidtil har det været almindelig opfattelse, at det var meget vigtigt at undgå udsving i plasma-niveau af opioider, med deraf følgende abstinenser hos barnet – som tilsyneladende kunne forekomme med hurtigere udsving end hos moderen. Det var derfor vigtigt at holde koncentrationen af opioid i mors blod så jævn som muligt. Ved længerevarende akutte smerter der var startet i graviditeten, opstod problemet: hvornår skulle man skifte fra hurtigtvirkende opioid, til depotformulering? Holdepunkterne for denne opfattelse var dels nogle kliniske observationer der kunne tyde på at børn af opioidafhængige mødre var udsat for episoder med asfyxi intrauterint, og dels 2 humane studier<sup>17</sup>, tydende på at fostrene blev udsat for et 'intrauterint abstinenssyndrom';

1. Zuspan et al (1975) tog serielle målinger af adrenalin og noradrenalin i amnionvæsken fra en enkelt kvinde under methadonudtrapning. Kvinden fik 20 mg methadon dagligt. Efter 2 moderate dosisreduktioner på hhv. 3 og 5 mg, steg adrenalin- og noradrenaliniveauet til 8-10 x højere end udgangsværdien. Metadondosis blev derefter øget igen, hvorved katekolaminniveauerne faldt igen. Maternelle katekolaminniveau var upåvirket – at der var tale om et føtalt respons på lavere metadonindgift, inden moderen reagerede<sup>38</sup>.
2. Wong et al (1997) præsenterer en enkelt case: Ved doppler-undersøgelse af flow i a. Umbilicalis under akut heroin abstinens fandtes ophævet slutdiastolisk flow, som rettede sig efter metadonindgift<sup>36</sup>.

Mistanken blev støttet af nogle dyrestudier, hvor tilvænnede dyr fik udløst abstinenser vha. naloxonindgift. Dvs. at der var tale om akut indsættende, svære abstinenser. Dyrestudierne viste bl.a.

- Efter direkte infusion af morfin (0.6-80 mg/t) igennem 2 timer til et lammefoster, blev abstinens udløst vha. naloxonindgift. Der observeredes desynkroniseret elektro cortical aktivitet, sympatikusaktivering, påvirket blodtryk og iltniveau i blodet, mekoniumtilblandet fostervand, øget bevægelsesaktivitet, halstonus, hurtige øjenbevægelser, dybe vejrtrækningsbevægelser, bradycardi, forbigående stigning i systolisk, diastolisk og puls-tryk, og mekoniumtilblanding af fostervandet. Det blev tolket, at reaktionen lignede reaktionen hos et humant foster på abstinenser<sup>34</sup>.

Ved store opioiddoser er det af analgetiske årsager en fordel at vælge depotformuleringer – hvilket kan gøres i lighed med hvordan man håndterer smertebehandling hos ikke-gravide. Brug af depotpræparater til smertebehandling nedsætter den kumulerede dosis over tid.

Den hidtidige praksis med at skifte gravide til depotformuleringer/langtidsvirkende opioider meget tidligt i graviditeten for at undgå negative effekter af muligt intrauterint abstinenssyndrom, har vi ikke fundet holdepunkter for.

### Opioid-overdosering

På baggrund af de gamle studier vedr. evt. Intrauterint abstinenssyndrom, må vi opretholde CAVE NALOXON.

Naloxon fremkalder akutte voldsomme abstinenser hos tilvænnede som specielt hos fostre og nyfødte kan være meget farlige<sup>36,38</sup>. Behandling af overdosering hos tilvænnet gravid såvel som nyfødt er ventilation.

### Opioidrotation

Beregning af ækvianalgetiske doser kan foretages vha. nedenstående skema, figur 6, eller vha.

[Link til opioid-rotationsberegner på ProMedicin](#)

**Figur 6. Opioidrotation til perorale langtidsvirkende formuleringer.**

|                   | Contalgin         | Metadon | OxyContin |
|-------------------|-------------------|---------|-----------|
| Tramadol          | 5:1               | 50:1    | 10:1      |
| Kodein            | 10:1              | 100:1   | 15:1      |
| Morfin            | 1:1               | 10:1    | 1.5:1     |
| OxyContin         | 1:1.5             | 5:1     | 1:1       |
| Ketogan           | 1:2               | 5:1     | 1:1       |
| Pethidin          | 8:1               | 80:1    | 12:1      |
| Temgesic          | 1:50              |         |           |
| Targin            | 1:1.5             |         |           |
| Palexia           | 3:1               |         | 5:1       |
| Durogesic-plaster | 25µg/t : 60 mg/d  |         |           |
| Norspan-plaster   | 5 µg/t : 7 mg/d   |         |           |
| Transtec-plaster  | 35 µg/t : 45 mg/d |         |           |

Bemærk, at rotationen ikke nødvendigvis rammer den endelige døgndosis, patienten har behov for. Dosis skal ofte fin-titreres, før der opnås en god balance mellem effekt og bivirkninger.

### P.n.-dosisberegning ved smertegennembrud

p.n.-dosis er generelt 1/6 af døgndosis. Døgndosisomregnes til MME vha. ovenstående.

## Metadon

Metadon er et syntetisk opioid, som udøver sin effekt via  $\mu$ -receptorerne. Anvendelse af metadon under graviditet er velbeskrevet, hvad angår substitutionsbehandling af opioidafhængige (se Familieambulatorieguideline), men yderst sparsomt beskrevet hvad angår anvendelse som analgetikum. Vedr. obstetriske risici ved metadonforbrug under grav., se venligst generelle afsnit om risici ved opioider.

Metadon adskiller sig fra de andre opioider primært ved sin farmakokinetik, som er meget langsom. Endvidere anses metadon for at have en vis effekt på neuropatisk smerte, hvilket anvendes i klinikken. Denne effekt er dog ikke evident – et Cochrane review fra 2012<sup>14</sup> identificerede blot 2 RCT'er og ét ikke-randomiseret studie, i alt inkluderende 181 ptt. Man fandt at effekten af metadon på neuropatiske smerter, sammenlignet med andre opioider var inkonklusiv, til dels pga. det meget begrænsede materiale.

## Farmakokinetik

Metadon udskilles meget langsomt, og  $T_{1/2}$  er betydeligt længere end for de øvrige opioider; 19-55 t hos ikke-gravide. Den kan dog falde under graviditet, helt ned til 8 t i 3. trimester. Der er stor inter-individuel variation<sup>16,27</sup>. Hvorvidt dette gør sig gældende ved brug i analgetisk øjemed er dog uvist.

Metadon kumuleres således indtil steady state opnås efter flere døgn, hvorfor dosisøgning skal ske langsomt, max hvert 4.-5. døgn<sup>4</sup>.

## Dosering:

- Startdosis ved analgetisk anvendelse er (1.25)-2.5-5 mg x 3.
- Dosisøgning max hvert 4. døgn.
- Ved tydelig aftagende effekt inden næste dosis, kan man forsøge at fordele døgndosis på færre doser (x4 i st.f. x3), inden der foretages øgning af døgndosis.
- Akutte smerter under metadonbeh.:
  - Paracetamol og NSAID anvendes som vanligt<sup>8</sup>.
  - P.n.-dosis af hurtigtvirkende opioid: tbl. morfin, dosis sv.t. 0.5 x døgndosis af metadon (Eks.: døgndosis metadon = 60 mg □ p.n.-dosis morfin = 30 mg pr. dosis)<sup>7</sup>.
  - Ved manglende effekt efter 30 min gentages den samme dosis. Fremtidig p.n.-dosis skal derefter være den dobbelte (i eksemplet ovenfor: 60 mg).

## Fordele ved metadon

- Muligvis en vis effekt på neuropatisk smerte (ikke evident) – hvilket kan begrænse behovet for polyfarmaci m. TCA og antiepileptika udover opioid.
- Peroral dosering.
- Mulighed for "trinløs" dosering af oralopløsning (som dog indeholder 1.2 vol-% ethanol).

- Kan anvendes under amning.

#### Ulemper ved metadon

- Ingen evidens for bedre analgetisk effekt end af andre opioider.
- Uforudsigelig farmakokinetik.
- Risiko for forlænget QT-syndrom (med deraf flg. risiko for ventrikeltachycardi).
- NAS-risiko større end for andre opioider.

#### Rekommendation

- Kvinder som får metadon som smertebehandling forud for graviditeten, kan fortsætte hermed under graviditet og amning.
- Der findes ikke evidens for at foretage opioidrotation til metadon ved opioidkrævende smerter under graviditeten.

### Trafiksikkerhed under opioidbehandling

#### Færdselsloven vedr. trafikfarlige lægemidler (citeret fra SST)

Lovgrundlaget for sanktionering i forbindelse med kørsel under påvirkning af medicin og narkotika er beskrevet i Færdselslovens § 54 stk. 1: "Et motordrevet køretøj må ikke føres eller forsøges ført af nogen, som på grund af sygdom, svækkelse, overanstrengelse, mangel på søvn, påvirkning af opstemmende eller bedøvende midler eller af lignende årsager befinder sig i en sådan tilstand, at han er ude af stand til at føre køretøjet på fuldt betryggende måde".

"Information om trafikfarlig medicin er generelt sparsom i Danmark og begrænser sig til et piktogram (rød trekant) på trafikfarlig medicin samt oplysning i indlægssedlen om, at man skal være forsigtig ved bilkørsel. Således nævnes i tilknytning til "mærkningen" ikke hvilke koncentrationer, patienten skal være forsigtig med, og heller ikke i hvor mange timer efter indtagelse af medicinen."

#### Rational Farmakoterapi om Trafik og Lægemidler (IRF, 2014)<sup>13</sup>

"Påbegyndelse af behandling med opiater eller benzodiazepiner vil som hovedregel medføre en påvirkning af de kognitive funktioner med det, der svarer til en alkoholpromille på 0,6 – 1,2. Det vil derfor ofte som minimum være relevant med en kørselspause på et par uger, men det må bero på en konkret lægelig vurdering, hvornår det skønnes forsvarligt, at patienten kan genoptage kørslen."

"Brug af korttidsvirkende opiater er som udgangspunkt ikke forenelig med bilkørsel. Det er veldokumenteret, at disse lægemidler udgør en betydelig trafiksikkerhedsmæssig risiko. Tages korttidsvirkende midler kun som en enkelt dosis, undtagelsesvist og i særlige situationer, det vil sige højst 3-4 gange per måned, skal det ikke nødvendigvis medføre kørselsforbud."

"Instruktionen af patienten bør ske med hensyntagen til halveringstiden for det pågældende præparat og den individuelle påvirkning."



I øvrigt henvises til [Rationel Farmakoterapi: Trafik og lægemidler \(2014\)](#)

## **Vedr. ordination af potentielt afhængighedsskabende medicin**

[Veiledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler \(Retsinformation 2013\)](#) beskriver de gældende regler.

Specielt bemærkes at ”ordination og fornyelse af recepter på afhængighedsskabende lægemidler som hovedregel skal ske ved personligt fremmøde. Konsultationen må ikke finde sted over internettet eller telefonen”.

## **Amning og opioider**

Vi har kun fundet ganske lidt litteratur, der belyser amning under mors opioidbehandling, når opioider gives i analgetiske doser.

### **Buprenorfin-/metadonbehandling og amning**

Der er fundet litteratur, der belyser amning under metadon- og buprenorfinbehandling af mor. Medikamenterne har været givet i substitutionsdoser til opioidafhængige mødre og primært effektmål har været NAS.

Welle-strand<sup>35</sup> undersøgte en kohorte på 124 kvinder i substitutionsbehandling med enten metadon eller buprenorfin med hensyn til udvikling af NAS og ammevarighed. Ammede nyfødte eksponeret for metadon i graviditeten havde lavere incidens af NAS sammenlignet med nyfødte, der ikke blev ammet. 53% versus 80% ( $p=0,02$ ). Der fandtes ingen forskel i hyppigheden af NAS for metadon- og buprenorfineksponerede. Studiet inkluderede en nationalkohorte af kvinder i substitutionsbehandling mellem 1999 og 2009. Den første tredjedel af studiet var retrospektivt (fra 1999 til 2003), den midterste tredjedel prospektiv og den sidste tredjedel retrospektiv. 78 nyfødte var eksponeret for metadon, 46 for buprenorfin.

Sutter<sup>32</sup> konkluderer at amning reducerer forekomsten af NAS, og at NAS har et mildere forløb hos ammede børn. Oversigtsartikel omhandler buprenorfin substitutionsbehandling hos ammede børn. 21-94% udviklede NAS.

O'Connor<sup>25</sup> har lavet et retrospektivt kohortestudie af 85 mor-barn par. Opioidafhængige mødre i buprenorfinbehandling. 76% ammede. Forskellen på ammede og ikke-ammede børn var ikke statistisk signifikant, men data tydede på et mildere forløb af NAS hos de ammede børn. 23% i ammegruppen udviklede NAS mod 30% ikke-ammede.

Shanker beskriver i sin oversigtartikel<sup>29</sup> bl.a. en undersøgelse af opioidafhængige mødre i metadonbehandling, med 62 nyfødte i hver gruppe. De ammede børn havde signifikant mindre behov for farmakologisk behandling af NAS (OR 0.55). Det konkluderes, at buprenorfin også er sikkert, hvad amning angår, men der er ikke så mange data vedr. buprenorfineksponerede børn.

Selv om studierne er små konkluderes det, at amning kan tilrådes hos mødre i substitutionsbehandling med metadon og buprenorfin.

### **Kodein og amning**

Stor forskel på effekten hos den enkelte, pga. forskelle i metaboliseringshastighed. Slow metabolizers udgør ca. 10 % af den danske befolkning. Slow metabolizers har ingen eller insufficient effekt af kodein som analgetikum. Ultra rapid metabolizers forekommer meget vekslende blandt forskellige befolkningsgrupper; 1-2% blandt 'indfødte' nordeuropæere, men 30% af folk af afrikansk afstamning. Ultra rapid metabolizers risikerer morfinoverdosering pga. hurtig omdannelse til den aktive metabolit morfin. Der er forekommet neonatal dødsfald hos diende barn af mor, som var rapid metabolizer og tog kodein.

### **Tramadol og amning**

Der er kun publiceret ét studie<sup>15</sup>, der undersøgte overførslen af tramadol til modermælk og eventuelle uønskede påvirkninger af den nyfødte. Undersøgelsen omfattede 75 ammende mødre, der fik Tramadol dag 2-4 efter kejsersnit. Kontrolgruppen bestod af kvinder der ligeledes havde fået foretaget kejsersnit, men som modtog anden form for smertestillende medicin (opioider eller NSAID). Resultater: Tramadol overføres i beskeden grad til ammemælk (RVD <3%), hvilket sædvanligvis betragtes som betryggende lavt. Der var ingen forskel på børnene fra interventionsgruppen og kontrolgruppen vurderet ud fra standardiseret kliniske vurderingsmetoder. Kildekritik: Kontrolgruppen var ikke yderligere beskrevet mht. type og dosis af smertestillende. Det er ikke angivet om lægerne, der undersøgte børnene for uønskede bivirkninger var blindede.

### **Konklusion vedr. amning under opioidbehandling**

- Amning anbefales, såfremt forbruget er stabilt. Vær opmærksom på en mulig forstærket virkning ved samtidig brug af afhængighedsskabende medicin.
- Kodein bør undgås under amning, dog kan enkelte doser gives.
- Amning kan mindske behovet for abstinensbehandling af barnet.

## **NSAID**

Der er her tale om et supplement til en allerede eksisterende guideline: [NSAID - herunder indometacin, og graviditet \(2009\)](#). Der henvises derfor i det væsentligste til denne, hvad angår farmakokinetik, virkningsmekanisme og anvendelsesområde.

### **Risici ved NSAID i graviditeten**

#### **Prægravid**

Et randomiseret dobbeltblindet forsøg på 13 raske kvinder (2001) med den selektive COX-2 inhibitor rofecoxib (cases n=6 og placebo n=7) viste signifikant forsinket follikel ruptur (>48 timer vs. > 36 timer efter peak LH koncentration) ved indtag af 25 mg rofecoxib i 9 dage fra den

dominant follikel blev målt til 14-16mm<sup>49</sup>. Der er ligeledes beskrevet en mulig sammenhæng med NSAID og nedsat fertilitet i case-reports samt forsøg på rotter og mus<sup>39,48,52</sup>.

### **Abort**

Resultaterne af studier (både case-kontrol og kohorte) vedr. sammenhæng mellem indtag af NSAID og spontan abort er ikke entydige. 3 studier har vist en øget risiko for spontan abort tidligt i graviditeten ved indtag af NSAID som smertestillende, også i tilfælde hvor der tages højde for brug mod menstruationslignende smerter<sup>43,45,47</sup>. Dette genfindes ikke i et 4. studie<sup>40</sup>.

### **Blødning**

Et norsk kohortestudie fra Mother and Child Cohort Study med 90.417 kvinder, hvoraf 6511 tog NSAID under graviditeten fandt en øget risiko for vaginal blødning i andet (grænsesignifikant) og tredje trimester hhv. (OR 1,0 (CI 0,5-2,0)) og (OR 1,8 (CI 1,1-3,0)) ved indtag af Diclofenac<sup>46</sup>. Ligeledes blev der vist en sammenhæng mellem Diclofenac og postpartum blødning (OR 1,9 (CI 1,2-2,9)) ved brug i andet trimester. Det sidste er dog formentlig tegn på confounding, da associationen ikke var gældende for eksponering i tredje trimester. Dosis og varighed af behandling er ikke angivet. Andre NSAID (Ibuprofen, Naproxen og Piroxicam) viste ingen signifikant øget risiko for postpartum blødning<sup>46</sup>.

Til trods for størrelsen på det norske studie, er der opgørelser der tyder på, at kvinderne i kohorten ikke er fuldt sammenlignelige med den generelle population af gravide i Norge, selvom nogle studier påpeger at forskellen er lille. Til trods for studiets størrelse er de enkelt subgrupper, der er lavet analyser på, små, hvilket giver en stor usikkerhed i signifikansberegningerne<sup>46</sup>.

### **Misdannelser**

Et studie fra 2013 undersøgte effekten af lav-dosis smertestillende på testis-celler in vitro fra fostre efter legal provokeret abort i første trimester<sup>44</sup>. Cellerne blev udsat for terapeutiske doser af paracetamol, indomethacin, aspirin og/eller ketokonazol. Der blev påvist ændret produktion af testosteron, insulin-like factor 3, anti-Müllerian hormon og prostaglandin syntesen, der alle er faktorer, der menes at have en effekt på testis udviklingen og dermed maskuliniseringen af drengefostre. Påvirkningen viste sig at være afhængig af præparat, dosis, gestationsalder og varighed af eksponering (48-72 timer).

Studiet<sup>44</sup> konkluderer, at

- Brug af lav-dosis smertestillende tidligt i graviditeten kan give endokrine forstyrrelser i de føtale testisceller og dermed muligvis føre til misdannelser (f.eks. kryptorkisme eller maldescensus testis).
- Fostre har muligvis et vindue hvor de er særligt sensitive for indtag af lav-dosis smertestillende.
- Brug af lav-dosis smertestillende skal tages med forsigtighed ved graviditet.

Det tidligere omtalte norske studie<sup>46</sup> fandt ingen sammenhæng mellem misdannelser (any congenital, major congenital eller structural heart defects <18 mdr. post partum) og indtag af NSAID (ibuprofen, diclofenac, naproxen, piroxim) i graviditeten (hele graviditeten samt ved brug i første trimester). Dog var associationen med strukturelle hjertemisdannelser borderline (OR 1,2).

### **Ductus arteriosus (DA)/ neonatal persisterende pulmonal hypertension (PPHN)**

Et stort interviewbaseret multicenter case-kontrol studie<sup>53</sup> fra Nordamerika, fandt ingen signifikant sammenhæng mellem eksposition for NSAID-præparater (aspirin, Ibuprofen, andre NSAID) i graviditeten og risikoen for PPHN hos den nyfødte med GA>34 (377 cases = nyfødte med PPHN og 836 kontroller). Den multivariable analyse af NSAID-indtag i tredje trimester viste tendens til øget risiko for PPHN ved indtag af aspirin, dog uden en signifikant sammenhæng (OR 1,47 (CI 0,52-4,12)). Overraskende viste indtag af Ibuprofen i tredje trimester en 50% reduktion i risikoen for PPHN (OR 0,42 (CI 0,20-0,89)). Der er i studiet ikke angivet dosis eller behandlingsvarighed, kun eksponering (ja/nej) svarende til en given gestationsalder.

Det norske studie fandt ingen signifikant association mellem patent ductus arteriosus ved logistisk regression<sup>46</sup>.

### **Nyre**

Der blev ikke fundet nyere studier der har undersøgt sammenhængen mellem NSAID og nyreforandringer hos fostre.

### **Nekrotiserende enterocolitis (NEC)**

Et retrospektivt case-kontrol studie inkluderende 110 børn, der blev diagnosticeret med NEC. Gennemsnitlig GA ved fødsel var 28 uger<sup>42</sup>. De fandt ingen signifikant sammenhæng mellem NEC og prænatal behandling med Indometacin. Derimod var der en signifikant risiko for NEC ved brug af Sulindac (justeret OR 5,3 (CI 1,38-20,57)). Efter at have justeret for børn, der havde en isoleret tarmperforation ved operation samt børn med fri luft i abdomen på skanning, der ikke blev opereret, viste behandling med Sulindac stadig signifikant sammenhæng med NEC (justeret OR 10,27 (CI 1,26-83,86)). Kortikosteroider og PPRM viste sig at være beskyttende faktorer, hvorimod føtal væksthæmning viste sig at være den største risikofaktor (justeret OR 3,65 (CI 1,52-8,77)) for udvikling af NEC<sup>42</sup>.

### **CNS**

Et prospektivt studie på præterme (gennemsnitlig GA 28 uger) viste, at langvarig ekspornering (≥4 doser) gav en signifikant mindre risiko for "white matter injury" (WMI) på MR skanning inden for 4 uger efter fødslen<sup>41</sup>. Moderat/svær WMI (n=45) var sammenlignet med ingen/mild WMI (n=222). Dog var studiet ikke randomiseret og derfor svært at drage endelig konklusion af<sup>41</sup>.

Brug af NSAID er tidligere blevet sat i forbindelse med intracerebral blødning hos fosteret, dette genfindes dog ikke i logistisk regression i det norske studie<sup>46</sup>.

## **Astma**

Et stort kohortestudie fra USA (2014)<sup>51</sup> undersøgte bl.a. sammenhængen mellem indtag af ibuprofen (ja/nej) tidligt i graviditeten og udviklingen af astma, episoder med hiven efter vejret og allergisk overfølsomhed hos barnet.

Ibuprofen viste kun signifikant øget risiko for astma i aldersgruppen 3-5 år, men signifikansen frafaldt ved kontrol for confounding (bl.a. luftvejsinfektioner og passiv rygning) (OR 1,17(CI 0,78-1,76)). Svagheder ved studiet inkluderer bl.a. uvished om dosis, inkomplet justering for ukomplicerede øvre luftvejs infektioner og 'confounding by indication' både hos moderen og hos barnet.

Ligeledes viste det omtalte norske studie signifikant sammenhæng mellem Ibuprofeneksponering i andet (justeret OR 1,5( CI 1,2-1,9)) og tredje trimester (justeret OR 1,5(CI 1,1-1,2)) for astma halvandet år gammel<sup>46</sup>.

## **Andet**

Ibuprofen og Diclofenac er i det norske studie blevet associeret med lav fødselsvægt (<2500 g), (justeret OR hhv. 1,7 (CI 1,2-2,5) og 3,1 (CI 1,1-9,0)). Denne risiko kan delvis forklares ved den underliggende inflammatoriske tilstand, og den reelle risiko ved medicinen vurderedes at svare til baggrundsbefolkningen<sup>46</sup>.

Der er ikke fundet litteratur, der beskriver seponeringssymptomer hos barnet efter fødsel.

## **Konklusion vedr. NSAID**

- Studier senere end 2009 tyder på, at brugen i graviditeten ikke nødvendigvis er associeret med misdannelser hos fosteret, men derimod muligvis astma.
- De misdannelser NSAID-forbrug har været associeret med, f.eks. persisterende pulmonal hypertension og strukturelle hjerteforandringer, vurderes dog så alvorlige, at en større og mere dybdegående litteraturgennemgang vurderes nødvendig, evt. ved en metaanalyse, før der blødes op for brugen af NSAID under graviditet.

## **Amning og NSAID**

Følgende anses som sikre at bruge i en kort periode: ibuprofen, Indometacin, diclofenac, naproxen, ketorolac, piroxicam, tenoxicam, tolmetin og flufenamic<sup>50</sup>.

## **Paracetamol (acethaminophen)**

### **Virkning**

Paracetamol har såvel analgetisk som antipyretisk effekt, men er uden betydende antiinflammatorisk virkning.

### **Risici ved paracetamol i graviditeten**

#### **Medfødte misdannelser**

Rebordosa et al. har analyseret data fra 88.142 kvinder og deres levendefødte børn inkluderet i den danske kohorte Bedre Sundhed for Mor og Barn (1996-2003) og konkluderer, at anvendelse af paracetamol i første trimester ikke er associeret med øget forekomst af medfødte misdannelser<sup>69</sup>.

I spørgeskemaer skulle de gravide kvinder fra uge til uge angive anvendelse af paracetamol med start 4 uger inden opnået graviditet og frem til fødslen. I studiet identificerede og inkluderede man 3784 singletons (4.3%), som havde 5847 medfødte misdannelser. I kohorten havde 44.144 kvinder (50.3%) angivet forbrug af paracetamol i løbet af graviditeten; heraf 26.424 (29.9%) i første trimester. Anvendelse af paracetamol i første trimester var ikke associeret med en højere prævalens af medfødte misdannelser (HR 1.01 (CI 0.93-1.08)). Ligeledes fandt man ikke en højere forekomst af medfødte misdannelser efter anvendelse i andet (HR 0.98 (CI 0.90-1.06)) og tredje trimester (HR 0.96 (CI 0.89-1.03)). Når man blot kiggede på andet og tredje graviditetsmåned, som er den kritiske periode ift. forsterudvikling, fandt man heller ikke her nogle ændringer (HR 1.06 (CI 0.96-1.17))<sup>69</sup>.

To danske studier finder dog en association mellem (længerevarende) prænatal paracetamol-eksponering og kryptorkisme<sup>65,74</sup>. Søndergaard Jensen et al. analyserer data fra kohorten Bedre Sundhed for Mor og Barn og finder blandt 980 drenge med kryptorkisme, at maternelt indtag i mere end fire uger under graviditeten er associeret med kryptorkisme (HR 1.38)<sup>74</sup>. Kristensen et al. inkluderer 2297 danske og finske kvinder og finder, at paracetamol-brug i mere end to uger under graviditeten hos de danske kvinder er associeret med kryptorkisme (justeret OR 2.78), mens det samme ikke er tilfældet hos de finske kvinder (justeret OR 0.64)<sup>65</sup>.

### **Spontan abort**

Der er ikke rapporteret om øget risiko for spontan abort efter brug af paracetamol i almindelige doser. Li et al. inkluderede 1055 gravide (172 paracetamol-brugere) og fandt HR 1.2 (CI 0.8-1.8)<sup>62</sup>. Rebordosa et al. inkluderede 98.140 gravide (50.702 paracetamol-brugere) og fandt justeret HR 0.97 (CI 0.88-1.06)<sup>70</sup>.

Der er dog beskrevet øget forekomst af spontan abort efter overdosering med paracetamol<sup>75</sup>.

### **Præterm fødsel**

I det store danske kohortestudie nævnt ovenfor, fandt Rebordosa et al. ikke øget risiko for præterm fødsel ved brug af paracetamol på et hvilket som helst tidspunkt i graviditeten (HR 1.01 (CI 0.93-1.10))<sup>75</sup>. Der var dog en øget risiko ved brug i tredje trimester, mest udtalt hos kvinder med præeklampsi (HR 1.14 (CI 1.03-1.26)), hvilket, i hvert fald delvist, kan forklares af confounding by indication.

### **Præeklampsi**

Rebordosa et al. finder i et tredje studie af paracetamol-forbrug i kohorten Bedre Sundhed for Mor og Barn, at der er en association mellem øget risiko for udvikling af sygdomme, hvor prostaglandin spiller en rolle, hvilket inkluderer præeklampsi og trombo-emboliske tilstande<sup>71</sup>.

I studiet indgik 63.833 kvinder, hvoraf 56% af angav at have anvendt paracetamol<sup>71</sup>. Man fandt en overall øget risiko for udvikling af præeklamsi (RR 1.40 (CI 1.24-1.58)). Denne risiko var højere for udvikling af tidlig præeklamsi inden uge 32 (RR 1.47 (CI 1.12-1.93)), svær præeklamsi (RR 1.51 (CI 1.15-2.0)) eller kronisk hypertension (RR 1.44 (CI 1.13-1.83)). Anden og tredje trimester-forbrug var endvidere associeret med en øget risiko for udvikling af lungeemboli (RR 3.02 (CI 1.28-7.15)) og DVT (RR 2.15 (CI 1.06-4.37)). Forfatterne foreslår, at årsagen til den fundne association kan være en paracetamol-induceret reduktion af prostacyclin PGI<sub>2</sub>. Sådant "reverse causation" eller confounding by indication kan heller ikke udelukkes – dvs. paracetamol tages pga. hovedpine udløst af hypertension eller præeklamsi<sup>72</sup>.

I to større reviews er der ikke rapporteret om andre studier, der finder en association mellem paracetamol og præeklamsi<sup>72,75</sup>.

### **Adfærdsforstyrrelser og hyperkinetiske forstyrrelser**

Hoover et al. har foretaget et review af de tre efterfølgende artikler<sup>61</sup>:

- Liew et al. inkluderer 64.322 børn fra kohorten Bedre Sundhed for Mor og Barn i perioden 1996-2002 og finder, at maternel anvendelse af paracetamol under graviditeten er associeret med en højere risiko for hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse (HKD) og attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-lignende adfærd hos børnene<sup>63</sup>.

I alt 40.916 indgik i en opfølgning, hvor mødrene via spørgeskema svarede på spørgsmål, da barnet var 7 år. Mere end halvdelen af alle mødre indrapporterede et forbrug af paracetamol under graviditet, og man fandt, at børn af disse mødre havde en større risiko for udvikling af HKD (HR 1.37 (CI 1.19-1.59)) og ADHD-lignende adfærd (HR 1.13 (CI 1.01-1.27)) omkring 7 års alderen. Konklusionen forbliver signifikant efter justering for en række confounders, men Hoover et al. finder dog at studiet fortsat har svagheder (frafald og deraf følgende manglende repræsentativitet, polyfarmaci mm.), som kan påvirke resultatet<sup>61,63</sup>.

- Thompson et al. bruger data fra et longitudinelt studie/observationsstudie fra The Auckland Birthweight Collaborative Study (ABC) (1995-1997), og konkluderer, at maternel anvendelse af paracetamol under graviditeten er associeret med en højere risiko for ADHD hos børnene<sup>76</sup>.

I studiet indgik 871 børn. Mødrene blev interviewet omkring fødselstidspunktet. Herefter via spørgeskema 12 mdr. post partum og igen interviews, da barnet var 3 ½ år, 7 år og 11 år. Cirka 50% af mødrene havde anvendt paracetamol under graviditeten. Resultaterne fra et såkaldt Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) til vurdering af ADHD var som følger: SDQ udført af moderen i barnets 7-års alder (OR 2.1 (CI 0.0-5.0)) og i 11-års alderen (OR 1.2 (CI 0.6-2.5)). SDQ i 11-års alderen udført af barnet selv (OR 1.0 (CI 0.6-1.6))<sup>76</sup>.

Studiet indeholder flere kilder til bias (lav follow-up rate og manglende oplysninger om

forældrenes (mentale) helbred)), hvorfor Hoover et al. sætter spørgsmålstegn ved validiteten<sup>61</sup>.

- Brandlistuen et al. inkluderer gravide kvinder fra den norske mor-barn kohorte (The Norwegian Mother and Child Cohort Study) i perioden 1999-2008<sup>56</sup>. De anvendte data fra 48.631 børn, hvoraf 2919 var søskende af samme køn. Studiet undersøgte om der var en potentiel association mellem eksponering for paracetamol prænatalt og motorisk og psykisk udvikling (opførsel og temperament) ved follow-up i 3-års alderen. Der blev bl.a. foretaget en multipel regressionsanalyse, hvor  $\beta$  repræsenterer forskellen på forekomsten af en række udviklingsparametre hos børn af gravide, der havde anvendt paracetamol i mere end 28 dage, sammenlignet med deres ikke-eksponerede søskende af samme køn. Der blev justeret for en række confounders, og analysen viste at de paracetamol-eksponerede havde større risiko for udvikling af et højere aktivitetsniveau ( $\beta$  0.24 (CI 0.11-0.38)), påvirket grovmotorisk udvikling ( $\beta$  0.24 (CI 0.12-0.51)), påvirkede kommunikative egenskaber ( $\beta$  0.20 (CI 0.01-0.39)), eksternaliserende adfærd ( $\beta$  0.24 (CI 0.12-0.37)), og internaliserende adfærd ( $\beta$  0.14 (CI 0.01-0.28))<sup>56</sup>. Studiet er kritiseret for en række potentielle confounders (selektionsbias, selv-rapporterede data og mangelfulde oplysninger om dosering), men kan danne baggrund for overvejelser om risici ved længerevarende behandling<sup>61</sup>.

## Astma

På baggrund af en stigende forekomst af astma på verdensplan er bl.a. stigende paracetamol-forbrug foreslået som en risikofaktor, og en plausibel virkningsmekanisme er beskrevet; nemlig depletion af glutathion, der er en vigtig antioxidant i luftvejene<sup>57,59</sup>. Mange observationelle studier ser på en mulig association mellem astma og prænatal eksponering for paracetamol og/eller paracetamol-forbrug hos (små)børn. Resultaterne er ikke entydige.

I et systematisk review og metaanalyse fra 2015 inkluderer Cheelo et al. syv kohortestudier af en mulig association mellem prænatal paracetamol-eksponering og astma efter 5-års alderen<sup>57</sup>. De finder en association både mellem paracetamol-brug i første trimester og astma (OR 1.39 (CI 1.01-1.91)) og brug når som helst i graviditeten (poolet OR1.49 (CI 1.37-1.63)). Forfatterne finder markant heterogenitet de enkelte studier i mellem og kritiserer, at kun ét af de inkluderede studier<sup>73</sup> justerer for luftvejsinfektioner, der ligeledes er associeret med udvikling af astma<sup>57</sup>. I studiet, der justerede for maternal luftvejsinfektion (samtidig med flere andre confounders) fandt man, at associationen mellem paracetamol og astma blev svækket efter justeringen<sup>73</sup>.

Sammenfattende finder Cheelo et al.<sup>57</sup> ikke, at der er grund til at ændre guidelines og fraråde paracetamol til gravide.

Mens Cheelo et al.<sup>57</sup> vurderede, at astmadiagnosen er vanskelig at stille før 5-års alderen, inkluderer Farquhar et al.<sup>59</sup> i et systematisk review også studier af prænatal paracetamol-eksponering og astma/hvæsende vejrtrækning ("wheezing") før 5-års alderen. I tillæg til studierne rapporteret af Cheelo et al. beskrives således også et spansk<sup>60</sup> og to amerikanske



kohortestudier<sup>67,68</sup>, der alle finder en signifikant association (OR 1.7-1.8) efter justering for flere confounders, men ikke for luftvejsinfektioner<sup>60,67,68</sup>.

Et tredje systematisk review og metaanalyse af i alt seks studier, hvoraf de fem er inkluderet i ovenstående og et sjette svensk kohortestudie er tilføjet, finder man ligeledes signifikant mellem paracetamol-eksponering og hvæsende vejrtrækning (OR 1.21 (CI 1.02-1.44)), men man justerede ikke for confounders<sup>58</sup>.

Sammenfattende må det konkluderes, at der er flere observationelle studier og metaanalyser heraf, der tyder på en association mellem prænatal paracetamol-eksponering og senere astma/hvæsende vejrtrækning, men at der samtidig er stor risiko for confounding by indication i form af luftvejsinfektioner, som man kun i begrænset omfang har justeret for. Arbejdsgruppen finder på det grundlag ikke, at der er grund til at fraråde paracetamol til gravide.

### **Amning og paracetamol**

Paracetamol passerer over i brystmælk, men den relative vægtjusterede dosis er lav (1-6%), og paracetamol anses for sikkert at bruge ved amning<sup>54,55</sup>.

Der er beskrevet et enkelt tilfælde af udslæt hos et ammet barn<sup>64</sup>, og der har været rejst bekymring for, hvorvidt paracetamol i brystmælk kan associeres med senere udvikling af astma/hvæsende vejrtrækning på samme måde som ved prænatal eksponering og behandling af børn. Der er ikke fundet holdepunkter for en sådan association<sup>66</sup>.

### **Triptaner (migræne)**

Migræne er anfaldsvis hovedpine, der i nogle tilfælde forudgås af aura og ofte ledsages af kvalme, opkastninger, foto- og fonofobi. Hovedpinen, der er af dunkende karakter med forværring ved fysisk aktivitet kan være uni- eller bilateral. Migræne forekommer hos ca. 16% af befolkningen og er hyppigere hos kvinder (M/F ratio for migræne uden aura er 1:3)<sup>79,81,91</sup>.

Hos ca. 70% ophører eller bedres migrænen under graviditet for ofte at vende tilbage efter fødsel eller ophør af amning. Der kan således være behov for at behandle migræne hos både gravide og ammende kvinder<sup>81,91</sup>.

Første valg til behandling af migræne hos ikke-gravide er simple analgetika (paracetamol, ASA og NSAID) evt. i kombination med antiemetikum<sup>73,91</sup>. Andet valg er triptaner, som dette afsnit omhandler.

[Dansk Hovedpineselskabs anbefalinger vedr. anfaldsbehandling af migræne hos gravide<sup>91</sup>:](#)

1. Så vidt muligt non-farmakologisk behandling (ro, sengeleje, is-pakninger o.lign.)
2. Hvis medikamentel behandling er nødvendig:
  - a. 1.-valg: Paracetamol.

- b. NSAID bør undgås.
- c. Sumatriptan kan anvendes.

#### **Generiske navne (præparatnavne i parentes)**

- Sumatriptan (Imigran<sup>®</sup>)
- Frovatriptan (Migard<sup>®</sup>, Tigreat<sup>®</sup>)
- Naratriptan (Naragran<sup>®</sup>)
- Rizatriptan (Rizasmelt<sup>®</sup>, Maxalt<sup>®</sup>)
- Eletriptan (Relert<sup>®</sup>, Relpax<sup>®</sup>)
- Almotriptan (Almogran<sup>®</sup>)
- Zolmitriptan

#### **Virkningsmekanisme**

Triptaner er serotonin-5-HT-receptor-agonister og virker ved at kontrahere intrakranielle blodkar og hæmme neuronal inflammation<sup>84</sup>.

#### **Risici ved triptaner i graviditeten**

##### **Misdannelsesrisiko**

I metaanalysen af fire studier<sup>80,86,88,92</sup>, der omfattede 4208 spædbørn født af kvinder, der tog triptaner (overvejende sumatriptan) i første trimester og 1.465.082 spædbørn født af raske kvinder, fandt man ikke signifikant øget risiko for større misdannelser (OR 1.18 (CI 0.91-1.44)). Hverken ubehandlet eller triptan-behandlet migræne er associeret med større misdannelser<sup>87</sup>. Ephross et al.<sup>83</sup> inkluderede 680 gravide, der blev behandlet med sumatriptan (n=632) eller rizatriptan (n=57), og fandt heller ikke, at forekomsten af misdannelser efter første trimester eksponering for sumatriptan (4.2% (CI 2.6%, 6.5%)) var højere end i en amerikansk baggrundsbefolkning (4.8%). Der var ikke noget mønster i de misdannelser, der blev observeret blandt triptan-eksponerede.

##### **Spontan abort**

Metaanalysen inkluderede to studier<sup>90,95</sup> og fandt en øget risiko for spontan abort hos 178 sumatriptan-eksponerede sammenlignet med 50.865 raske kontroller (OR 3.54 (CI 2.24-5.59)). Der var dog ikke signifikant forskel på hyppigheden af spontan abort hos migrænikere, der ikke blev behandlet med triptaner og triptanbehandlede migrænikere (OR 1.27 (CI 0.58-2.79)), hvilket kan tyde på confounding by indication<sup>87</sup>. Ephross et al. fandt en hyppighed af spontan abort før uge 20 på 6.4% blandt 528 kvinder, der tog sumatriptan tidligt i graviditeten - dvs. næppe øget i fh.t. baggrundsbefolkningen<sup>83</sup>.

##### **Præterm fødsel**

Der blev ikke fundet nogen association mellem triptaner (overvejede sumatriptan) og præterm fødsel i metaanalysen, der inkluderede fire studier<sup>82,89,90,94</sup> med i alt 1465 eksponerede og 1.778.565 raske kontroller (OR 1.16 (CI 0.67- 1.99)). Der blev heller ikke fundet øget risiko, når man sammenlignede triptan-eksponerede migrænepatienter med migrænepatienter, som ikke blev behandlet med triptaner under graviditeten<sup>87</sup>.

### **Lav fødselsvægt**

Der blev fundet øget risiko for fødselsvægt < 2500 g blandt 34 eksponerede<sup>89</sup>, men dette kunne ikke genfindes i større kohorter<sup>88,92</sup>.

### **Abstinenser**

Der blev ikke identificeret litteratur om abstinenser. Triptaner tages sædvanligvis kun ved anfald og ikke dagligt, hvilket gør en abstinensproblematik mindre sandsynlig.

### **Langtidsrisiko for børnene**

Wood et al.<sup>94</sup> undersøgte sammenhængen mellem prænatal triptan-eksponering og "externalizing behavior" (f.eks. opmærksomhedsproblemer og aggressiv adfærd) og "internalizing behavior" (f.eks. "emotionally reactive", angst og somatiske klager) i tre års-alderen i den norske mor-barn kohorte. Man inkluderede 41.173 kvinder, hvoraf 396 havde anvendt et triptanpræparat i graviditeten. Der var ingen association mellem prænatal triptaneksponering og "internalizing behavior", men man fandt signifikant øget risiko for "externalizing behavior" i tre års alderen hos børn, der prænaltalt var eksponeret for et triptan, sammenlignet med børn, der ikke var eksponerede (justeret RR 1.36 (CI 1.04-1.79)) og sammenlignet med børn af mødre, der havde migræne, som ikke blev behandlet med triptaner i graviditeten (justeret RR 1.36 (CI 1.02-1.81)). Forfatterne vurderer imidlertid, at den absolutte risiko er lille, og at resultatet måske kan forklares af underlæggende sværere migræne<sup>94</sup>. Samme forfattere finder i et andet studie af den samme kohorte, at der ikke var nogen association mellem prænatal triptan-eksponering og psykomotorisk funktion, kommunikationsproblemer eller temperament i tre års alderen<sup>95</sup>.

### **Amning og triptaner**

Fire reviews gennemgår litteraturen om triptaner og amning<sup>78,81,82,85</sup>. Sumatriptan er bedst undersøgt, og koncentrationen i modermælk er lav uanset om sumatriptan administreres som tablet eller subkutan injektion<sup>82</sup>. Et studie af fem ammende kvinder viste ingen bivirkninger hos børnene<sup>93</sup>, og der er ikke fundet litteratur om skadelige virkninger ved amning.

The American Academy of Pediatrics anser på same baggrund sumatriptan for at være kompatibelt med amning<sup>77</sup>.

### **Figur 7. Evidenstabel for triptaner.**

| Forfatter, år                       | Studiedesign og population   | Triptan (antal eksponerede)   | Outcomes  | Risiko   |
|-------------------------------------|--|---|---|--|
| Wood et al. (2015) <sup>95</sup>    | Data fra norsk mor-barn kohorte 1999-2008. I alt 41.173 levendefødte, hvoraf 396 blev eksponeret for et triptan under graviditeten. Vurdering af "neurodevelopmental outcome" efter tre år vha. "Child Behavior Checklist".  | Sumatriptan (ca. 50%)<br>Rizatriptan (ca. 25%)<br>Zolmitriptan (ca. 20%)<br>Eletriptan (<10%)<br>Naratriptan (<10%)<br>Almotriptan (<10%) | Externalisering behavior (fx opmærksomhedsproblemer og aggressiv adfærd)<br>Internalisering behavior (fx "emotionally reactive", angst og somatiske klager) | Alle triptaner samlet i graviditeten vs. raske: Justeret RR 1.36 (CI 1.04-1.79)<br>Alle triptaner samlet i graviditeten vs. raske: Justeret RR 1.02 (CI 0.71-1.47)   |
| Wood et al. (2015) <sup>94</sup>    | Data fra norsk mor-barn kohorte 1999-2008. I alt 4204 kvinder med migræne, hvoraf 375 tog et eller flere triptaner under graviditeten. Vurdering af temperament, grov- og finmotorik samt kommunikation vha. to spørgeskemaer: "Ages and Stages Questionnaire (ASQ)" og "Emotionality, Activity og Shyness Temperament Questionnaire (EAS)". | Formentlig samme som ovenfor, men ikke opgjort i artiklen (n=375)   | ASQ gross motor<br>ASQ fine motor<br>ASQ communication<br>EAS sociability<br>EAS emotionally<br>EAS activity<br>EAS shyness                                 | Ingen signifikante outcomes associeret med prænatal triptan-eksponering.   |
| Ephross et al. (2014) <sup>83</sup> | Prospektivt, observationelt register med frivillig indberetning af graviditeter med eksposition for triptan før outcome var kendt. Kvinder fra 18 lande; primært USA, UK, Tyskland og Sverige (n=680).   | Sumatriptan (n=626)<br>Naratriptan (n=57)<br>Sumatriptan/naproxen kombinationspræparat (n=6)  | Major birth defects<br>Fetal death (≥20. uge)   | Sumatriptan i 1. trimester: 4.2% (CI 2.6%-6.5%);<br>Sumatriptan i alle trimestre: 24/626<br>Naratriptan i 1. trimester: 2.2% (0.1%-13.0%)<br>Naratriptan i alle trimestre: 1/57<br>Sumatriptan i 1. trimester: 5/528 (0.95%)<br>Sumatriptan i alle |

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
|   |  |   |  | trimestre: 5/528 (0.95%)<br>Naratriptan: 0<br><br>Sumatriptan: 34/528 (6.4%)<br>Naratriptan: 5/57 (8.8%)   |
| Nezvalová-Henriksen et al. (2013) <sup>88</sup> | Data fra norsk fødselsregister og receptregister i perioden 2004-2007. Sammenligner outcomes hos tre grupper: 1) kvinder, der har indløst recept på triptan i graviditeten (n=1465), 2) kvinder der har indløst recept før men ikke i graviditeten (n=1095), og 3) kvinder ikke har indløst recept på triptan (n=178.565). | Sumatriptan (n=575)<br>Rizatriptan (n=334)<br>Eletriptan (207)<br>Zolmitriptan (n=156)<br>Almotriptan (n=72)<br>Naratriptan (n=18)<br>Flere triptaner (n=103) | All & major congenital malformations<br><br>Miscarriage / stillbirth<br><br>Birth weight < 2500 g<br><br>GA<37 uger<br><br>SGA<br><br>PPH > 500 ml | Ingen signifikante forskelle på misdannelser mellem nogle af grupperne.<br><br>Ingen forskelle mellem grupperne, hverken for triptaner i graviditeten (justeret OR 1.1 (CI 0.56-1.84)) eller triptaner før graviditeten (aOR1.26 (CI 0.67-2.36))<br>Alle triptaner i 2. trimester: OR 1.68 (CI 1.08-2.61)<br><br>Ingen signifikante forskelle mellem grupperne.<br><br>Ingen signifikante forskelle mellem grupperne.<br><br>Alle triptaner i et hvilket som helst trimester: OR 1.15 (CI 1.00-1.33) |
| Bérard et al. (2012) <sup>80</sup>              | Data fra canadisk Quebec Pregnancy Registry og sundhedsforsikringsregister inkl. recepter 1998-2007. Case-control studie af 139 kvinder, der indløste recept på et triptan under graviditeten og 54.991 kontroller.  | Sumatriptan<br>Rizatriptan<br>Naratriptan<br>Zolmitriptan<br><br>(n <sub>total</sub> =139)  | Major malformation<br><br>Præterm fødsel (<37 uger)<br><br>Lav fødselsvægt (<2500 g)   | Justeret OR 1.49 (CI 0.89-2.52)<br><br>Justeret OR 0.76 (CI 0.34-1.66)<br><br>Justeret OR 0.83 (CI 0.31-2.25)<br><br>Justeret OR 2.65 CI 1.57-   |

|                                     |  |  |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--|--|
|                                     |  |  | Spontan abort  | 4.48)  |
| Källén et al. (2011) <sup>86</sup>  | Data fra svensk fødselsregister og receptregister. Sammenligner outcomes hos kvinder der tog triptaner, ergotaminer eller pizotifen under graviditeten med outcomes hos kvinder, der ikke tog migræne-medicin. Alle fødsler i Sverige 1995-2008 (n=1.211.670)  | Sumatriptan (n=3166)<br>Naratriptan (n=31)<br>Zolmitriptan (n=523)<br>Rizatriptan (n=277)<br>Almotriptan (n=27)<br>Eletriptan (n=22) | All congenital malformation (efter første trimester eksposition)<br><br>Stillbirth | Sumatriptan: OR 0.99 (CI 0.91- 1.2.)<br>Naratriptan: NA<br>Zolmitriptan: OR 0.76 (CI 0.43- 1.35)<br>Rizatriptan: OR 1.01 (CI 0.40- 2.08)<br>Almotriptan: NA<br>Eletriptan: OR 5.17 (CI 1.07- 15.1)<br><br>Eksposition i 1.trimester: (10 eksponerede for sumatriptan, én for ergotamin):<br>RR 0.85 (CI 0.39-1.51)<br>Eksposition i 2. og 3. trimester (3 eksponerede for sumatriptan):<br>RR 0.51 (CI 0.11- 1.50) |
| Olesen et al. (1999) <sup>89</sup>  | Data fra det danske receptregister og Medicinsk Fødselsregister i perioden 1991-1996. Sammenligner outcomes hos kvinder der 1) indløste recept på sumatriptan i graviditeten (n=34), 2) kvinder der indløste recept 12-52 uger før, men ikke i graviditeten (n=89), og 3) kvinder, der ikke havde indløst recept på sumatriptan (n=15.955) | Sumatriptan (n=34)   | Birth defects<br><br>Stillbirths<br><br>Birth weight < 2500 g<br><br>GA<37 uger    | 0/34<br><br>0/34<br><br>Gruppe 2 vs. gruppe 3: OR 3.2 (CI 1.3-8.1)<br><br>Gruppe 1 vs. gruppe 3: OR 2.3 (CI 1.3-8.5)<br>Gruppe 1 vs. 2: OR 6.3 (CI 1.2-32.0)   |
| O'Quinn et al. (1999) <sup>90</sup> | Prospektivt kohortestudie af 9681 amerikanske kvinder, der fik sumatriptan mod migræne. Heraf blev 168 kvinder gravide i studieperioden og outcomes registreret og sammenlignet mellem de 76 kvinder, der tog sumatriptan i første trimester, og de 92 kvinder tog kun sumatriptan prækonceptionelt  | Sumatriptan (n=173)  | Spontan abort<br><br>Misdannelser<br><br>Dødfødsel                                 | 12.0 % i "før-gruppen" vs. 10.5% hos 1. trimester eksponerede<br><br>0<br><br>0  |

|                                       |  |                    |   |  |
|---------------------------------------|--|--------------------|---|--|
| Shuhaiber et al. (1998) <sup>92</sup> | Prospektivt, kontrolleret studie af 288 gravide canadiske kvinder, som enten 1) blev behandlet med sumatriptan i graviditeten, 2) havde migræne men ikke blev behandlet med sumatriptan i graviditeten, og 3) var raske. | Sumatriptan (n=96) | Abort<br>GA < 37 uger<br><br>Gennemsnit fødselsvægt | Ingen forskel mellem de tre grupper for nogle af outcomes. |
|---------------------------------------|--|--------------------|---|--|

## Gabapentin

Gabapentin, GBP, er et nyere antiepilepticum, der også bruges til behandling af Restless legs syndrome, hyperemesis og neurogene smerter.

### Risici ved gabapentin i graviditeten

I et amerikansk review (2014)<sup>102</sup> inkluderer de 5 publicerede registerstudier, et pilot studie og 2 casuistikker, samt 3 upublicerede tilfælde, i alt 294 første-trimester gabapentin-monoterapi-eksponerede. 2 af nedennævnte studier er medtaget i reviewet<sup>101,104</sup>. Forfatterne fandt samme misdannelsesrate og samme risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt og maternal hypertension som forventet i baggrundsbefolkningen<sup>102</sup>.

I det Canadisk studie<sup>101</sup> blev 223 børn, der prænatalt var eksponeret for GBP, sammenlignet med en kontrolgruppe. Her fandtes ens risiko for misdannelser, men en højere risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt i GBP-gruppen.

Det danske registerstudie konkluderer, at levendefødte børn, der var eksponeret for GBP, ikke havde øget risiko for større misdannelser, i forhold til ikke eksponerede børn. Der var 59 GBP-eksponerede børn med i undersøgelsen, heraf 1 med misdannelse<sup>104</sup>.

Lav risiko for misdannelser efter eksponering for GBP genfindes i en norsk registerstudie<sup>106</sup>, hvis mål var at belyse risiko for væksthæmning og misdannelse blandt børn eksponeret til nye og gamle antiepileptica. Studiet inkluderede 2600 børn eksponeret for antiepileptica, og de blev sammenlignet med 771.412 ueksponerede børn af mødre uden epilepsi. 39 mødre havde taget GBP.

Et amerikansk registerstudie, hvor man så på indberettede bivirkninger, viser er svag sammenhæng mellem GBP og medfødte mund/kæbe misdannelser<sup>103</sup>.

Et svensk registerstudie undersøgte effekten af antiepilepticum på de nyfødtes hovedomfang, og fandt at GBP ikke påvirker barnets hovedomfang i modsætning til 2 ældre antiepileptica<sup>97</sup>.

Der er fundet en teratogen effekt af GBP i dyreforsøg. I et studie fandtes alvorlige misdannelser, primært skeletale misdannelser hos mus, der havde været udsat for GBP kontinuerligt i starten af graviditeten<sup>96</sup>. I et andet studie, hvor GBP blev givet til mus i graviditet fandtes også forskellige

større misdannelser. De doser, der her var anvendt var dog noget højere end de, der anvendes til mennesker<sup>105</sup>. I et studie med rotter fandtes, at GBP kan beskytte mod prænatal tobaksrygning-inducerede medfødte defekter vedr. arbejdshukommelse<sup>99</sup>.

Der er beskrevet enkelte tilfælde af dårlig neonatal adaptationssyndrom eller abstinenser hos børn, hvis mor tog GBP op til fødslen<sup>98,101</sup>.

## Amning og gabapentin

Det er ikke fundet, at det ammede barn påvirkes af at moderen tager GBP<sup>100</sup>.

## Kodning

**DO998+DR522A** Anden sygdom som komplicerer graviditet, fødsel eller barselsperiode, med tillægsdiagnosen kroniske smerter.

Familieambulatoriet benytter diagnosen DZ358M11 for gravide, der får opioider.

## Referencer

### Opioid-referencer

1. Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, McCowan C. Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):104. doi:10.1186/1471-244X-14-104.
2. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *AJOG*. 2011;204:314.e1-e11. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.004.
3. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain*. 2009;10(2):113-130. doi:10.1016/j.jpain.2008.10.008.Clinical.
4. Dansk Smerteforum. Rene agonister. *ProMedicin*. 2016.
5. Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, et al. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *Bmj*. 2015;350(may14 1):h2102-h2102. doi:10.1136/bmj.h2102.
6. Drake B. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *J Emerg Med*. 2011;41(1):109-110. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.004.
7. DSOG. Familieambulatorieguideline. *DSOGs Obstet Guidel*. 2015. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
8. Eyler EC. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict*. 2013;22(1):75-83. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.00308.
9. Fodor A, Tímár J, Zelena D. Behavioral effects of perinatal opioid exposure. *Life Sci*. 2014;104(1-2):1-8. doi:10.1016/j.lfs.2014.04.006.
10. Gouraud A, Boyer M, Carlier P, Garayt C, Bernard N, Vial T. First trimester exposure to tramadol : a prospective comparative study. In: *Fundam Clin Pharmacol*. Vol 1s1:24.; 2010:11.



11. Hadi I, da Silva O, Natale R, Boyd D, Morley-Forster PK. Opioids in the parturient with chronic nonmalignant pain: a retrospective review. *J Opioid Manag.* 2006;2(1):31-34.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17319115>.
12. Handal M, Engeland A, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: A population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:953-960. doi:10.1007/s00228-011-1030-7.
13. Hansen HL, Grønlykke T, Fredsted B, Bryld C, Adelhardt M, Garsdal L. Rationel Farmakoterapi: Trafik og lægemidler. *Inst Ration Farmakoter.* 2014;Februar(2):1-4.  
[http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2014/maanedsbld\\_nr\\_2\\_marts\\_2014.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2014/maanedsbld_nr_2_marts_2014.htm).
14. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11.
15. Ilett et al., Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, vol 65, issue 5, page 661-666
16. Jarvis MAE, Wu-Pong S, Kniseley JS, Schnoll SH. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. *J Addict Dis.* 1999;18(January):51-61. doi:10.1300/J069v18n04.
17. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Intrauterine abstinence syndrome ( IAS ) during buprenorphine inductions and metadone tapers : can we assure the safety of the fetus ? 2012;7058(November 2015). doi:10.3109/14767058.2011.653423.
18. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1269-1276, e419-e428.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3215603&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
19. Kellogg A, Rose CH, Harms RH, Watson WJ. Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):259.e1-e259.e4.  
doi:10.1016/j.ajog.2010.12.050.
20. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol.* 2015;58:246-251. doi:10.1016/j.reprotox.2015.10.007.
21. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal kodeine use. *Pediatr Drugs.* 2008;10(6):399-404.  
doi:10.2165/0148581-200810060-00007.
22. Mcglone L, Mactier H. Early Human Development Infants of opioid-dependent mothers : Neurodevelopment at six months. *Early Hum Dev.* 2015;91(1):19-21.  
doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.10.006.
23. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of kodeine on pregnancy outcome: Results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(12):1253-

1261. doi:10.1007/s00228-011-1069-5.

24. Nørgaard M, Nielsson MS, Heide-jørgensen U. Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy : A Danish Population-Based Study. *Subst Abuse Res Treat*. 2015;9:5-11. doi:10.4137/SaRt.S23547.TYPE.
25. OConnor AB, Collett A, Alto WA, O'Brien LM. Breastfeeding rates and the relationship between breastfeeding and neonatal abstinence syndrome in women maintained on buprenorphine during pregnancy. *J Midwifery Health*. 2013 Jul-Aug;58(4):383-8.
26. Patrick SW, Dudley J, Martin PR, et al. Prescription Opioid Epidemic and Infant Outcomes. *Pediatrics*. 2015;135(5):842-850. doi:10.1542/peds.2014-3299.
27. Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;233:1-6.
28. Pritham A. U, McKay L. Safe Management of Chronic Pain in Pregnancy in an Era of Opioid Misuse and Abuse. *JOGNN J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43(5):554-567. doi:10.1111/1552-6909.12487.
29. Shinker SA, Saia K, Lee-Parritz A. Opioid addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2012 Dec;67(12):817-825.
30. Sharpe C, Kuschel C. Outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F33-F36. doi:10.1136/fn.89.1.F33.
31. Sundhedsstyrelsen: Omsorg for gravide og småbørnsfamilier med rusmiddelproblemer- Familieambulatoriets interventionsmodel, 2010, s 77.
32. Sutter MB, Leeman L, HIS A. neonatal withdrawal syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Jun; (2):317-34.
33. Thormann I, Guldberg C: Hånden på hjertet, omsorg for det lille barn i krise, Hans Reitzels forlag 1998, s 395
34. Umans JG. Precipitated opiate abstinence in utero." . American journal of obstetrics and gynecology (0002-9378), 151 (4), p. 441. *Am J Obs Gynecol*. 1985;151(4):441.
35. Welle-Strand GW, Skurtveit S, Jansson LM, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E. Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment i opioid-exposed infants. *Acta Pædiatrica*. 2013; 1-7
36. Wong WM. Abnormal Umbilical Artery Flow Velocity Waveform - A Sign of Fetal Narcotic Withdrawal ? *Aust NZ J Obs Gynecol*. 1997;37(3):358-359.
37. Yazdy M. Periconceptional Use of Opioids and the Risk of Neural Tube Defects. *Obs Gynecol*. 2013;122(4):838-844. doi:10.1002/jcp.24872.The.
38. Zuspan F et al. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obs Gynecol*. 1975;122(1): 43-46.

#### NSAID-referencer

39. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. *Anesth Analg* [Internet]. 2013;116(5):1063–75. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000539->

[201305000-00019](#)

40. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2014;186(5):E177–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3956584&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Gano D, Andersen SK, Partridge JC, Bonifacio SL, Xu D, Glidden D V., et al. Diminished White Matter Injury over Time in a Cohort of Premature Newborns. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;166(1):39–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347614008233>
42. Kamath-rayne BD, Habli M, Rodriguez Z, Wu M, Gresh J, Defranco EA. Antenatal exposure to sulindac and risk of necrotizing enterocolitis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby, Inc; 2014;212(1):96.e1–96.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.051>
43. 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(7411):368.
44. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;98(11):E1757–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030937>
45. Nakhai-pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2011;183(15):1–8.
46. Nezvalová-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* [Internet]. 2013;120(8):948–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3683088&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Nielsen GL, Sørensen 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;322:266–70.
48. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril* [Internet]. 2004;81(3):493–4. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-1642394891&partnerID=tZOtx3y1>
49. Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* [Internet]. 2001;16(7):1323–8. Available from: <http://www.humrep.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/humrep/16.7.1323>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425807>
50. Promedicin <http://pro.medicin.dk/>
51. Sordillo JE et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for

wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):441-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.065. Epub 2014 Oct 28.

52. Stone S, Khamashta M a, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf [Internet]*. 2002;25(8):545–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113640>
53. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell A a. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics [Internet]*. 2013;131(1):79–87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3529942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

### **Paracetamol-referencer**

54. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat. Reviews Neurol*. 2015; 11:209-219.
55. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Safety* 2003; 26:925-935.
56. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42;1702-1713.
57. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 2015; 100:81-89.
58. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2001; 41:482-489.
59. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 40:32-41.
60. Garcia-Marcos L, Sancez-Solis M, Perez-Fernandez V, et al. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on preschool wheezing modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 149:33-37.
61. Hoover RM, Hayes AG, Erramouspe J. Association between prenatal acetaminophen exposure and future risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother*. 2015;49: 1357-1361.
62. Li D-K, Lio L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327:368-373.
63. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168:313-320.
64. Matheson I, Lunde PK, Notarianni L. Infant rash caused by paracetamol in breast milk? *Pediatrics* 1985; 76:651-652.
65. Møbjerg Kristensen D, Hass U, Lesné L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011; 26: 235-244.
66. Nadal-Amat J, Verd S. Paracetamol and asthma and lactation. *Acta Paediatr* 2011; 100:e2. Bakkeheim E, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. Paracetamol exposure during pregnancy and risk of allergic disease. *Acta Paediatr* 2011; 100:e3.

67. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:271-278.
68. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in a urban low-income cohort. *Thorax* 2010; 65:118-123.
69. Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 178.e1-178.e7.
70. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, et al. Use of acetaminophen and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2009; 38:706-714.
71. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: A birth cohort study. *J matern fetal neonatal med.* 2010; 23:371-378.
72. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, et al. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2010;30:495-507.
73. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:18-25.
74. Søndergaard Jensen M, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; 21: 779-785.
75. Thiele K, Kessler T, Arck P, et al. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 2013;97:128-139.
76. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years, *PLoS One* 2014;9:e108210.

### **Triptan-referencer**

77. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-789.
78. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat. Reviews Neurol.* 2015; 11:209-219.
79. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015; 55:778-739.
80. Bérard A, Kori S. Dihydroergotame (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache* 2012; 52:1085-1093.
81. Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I et al. Migraine therapy during pregnancy and lactation. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9:937-348.
82. Davanzo R, Bua J, Paloni G, et al. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1313-1324.
83. Ephross S, Sinclair S. Final Results From the 16-Year Sumatriptan, Naratriptan, and Treximet Pregnancy Registry. *Headache* 2014; 54:1158-1172.
84. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> Agonists in Pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42:543-549.
85. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, et al. Use of migraine treatments in breastfeeding women: a summary of recommendations. *Headache* 2013; 53:614-627.
86. Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden. *Drug Saf.* 2011; 34:691-703.
87. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al. Pregnancy Outcome Following Prenatal Exposure to Triptan Medications: A Meta-Analysis. *Headache* 2015; 55:490-501.

88. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:759-769.
89. Olesen C, Steffensen FH, Sørensen HT, et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40:20-24.
90. O'Quinn S, Ephross S, Williams S, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migranuers using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263:7-12.
91. Referenceprogram: Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. Dansk Hovedpineselskab 2010. <http://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2012/10/DHS-Referenceprogram-2010-WEB.pdf>
92. Shuhaiber S, Pastuszek A, Schick B, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology* 1998; 51:581-583.
93. Wojnar-Horton RE, Hackett Lp, Yapp P, et al. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:217-221.
94. Wood ME, Lapane K, Frazier JA, et al. Prenatal triptan exposure and internalising and externalising behaviour problems in 3-years-old children: results from the Norwegian mother and child cohort study. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2015; November 3: Epub ahead of print.
95. Wood ME, Frazier JA, Nordeng HME, et al. Prenatal triptan exposure and parent-reported early childhood neurodevelopmental outcomes: an application of propensity score calibration to adjust for unmeasured confounding for migraine severity. *Pharmacoepimiol Drug Saf*. 2015; Nov 11: Epub ahead of print.

#### **Gabapentin-referencer**

96. Afshar M, Hassanzadeh-Taheri MM, Moallem SA, Tamizi A, Golalipour MJ. Teratogenic effects of gabapentin on the skeletal system of Balb/C mice fetuses. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009 Jul;14(3):239-44.
97. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009 Dec;18(10):672-5. doi: 10.1016/j.seizure.2009.09.002. Epub 2009 Oct 13.
98. Carrasco M, Rao SC, Bearer CF, Sundararajan S. Neonatal Gabapentin Withdrawal Syndrome. *Pediatr Neurol* 2015 Nov;53(5):445-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.023. Epub 2015 Jul 8.
99. Czubak A<sup>1</sup>, Nowakowska E, Kus K, Sadowski C, Matschay A. Effect of gabapentin on cognitive processes in rats not exposed and exposed to tobacco smoke during fetal life. *Hum Exp Toxicol*. 2008 Dec;27(12):883-94. doi: 10.1177/0960327108098334.
100. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*. 2013 Aug 28;39:50. doi: 10.1186/1824-7288-39-50.
101. Fujii H, Goel A, Bernard N, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology* 2013 Apr 23;80(17):1565-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18c1. Epub 2013 Apr 3.
102. Guttuso T Jr, Shaman M, Thornburg LL. Potential maternal symptomatic benefit of gabapentin and review of its safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Oct;181:280-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.013. Epub 2014 Aug 17.
103. Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis* 2013 Oct;19(7):712-20. doi: 10.1111/odi.12061. Epub 2013 Jan 11.
104. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011 May 18;305(19):1996-2002. doi: 10.1001/jama.2011.624.

105. Prakash, Prabhu LV, Rai R, Pai MM, Yadav SK, Madhyastha S, Goel RK, Singh G, Nasar MA. Teratogenic effects of the anticonvulsant gabapentin in mice. Singapore Med J. 2008 Jan;49(1):47-53.
106. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol 2014 Mar;261(3):579-88. doi: 10.1007/s00415-013-7239-x. Epub 2014 Jan 22.

**Yderligere referencer**

107. Præsenteret på Familieambulatoriernes årsmøde d 06.11.2014