



Fosterskader – føtotoksiske effekter Hva er vi bekymret for?

- Død
- Strukturelle misdannelser
- Intrauterine vekstforstyrrelser
- Prematur fødsel
- Postnatale legemiddelrelaterte effekter
- Postnatale legemiddelrelaterte utviklingsforstyrrelser

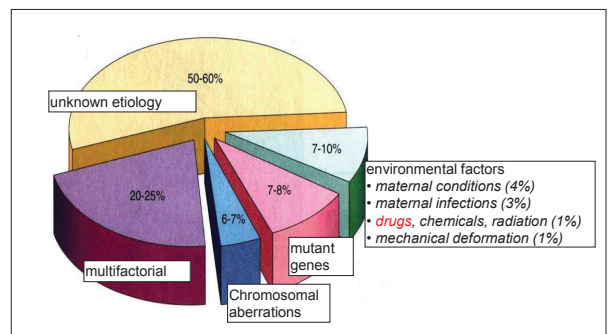
Død

- Spontanaborter forekommer i 10% av alle verifiserte svangerskap
- Spontanaborter forekommer i 20% av alle verifiserte svangerskap i 1. trimester
- Frekvensen øker med økende alder, fra omkring 20% ved 20 år til 50% ved 40 år
- Legemidler assosiert med abort eller føtal død
 - Thalidomid, cytostatika, retinoider, ACE-hemmere eller angiotensin II antagonist, warfarin

HVOR STORT ER PROBLEMET?

STRUKTURELLE MISDANNELSER

Strukturelle misdannelser Hva skyldes legemidler?

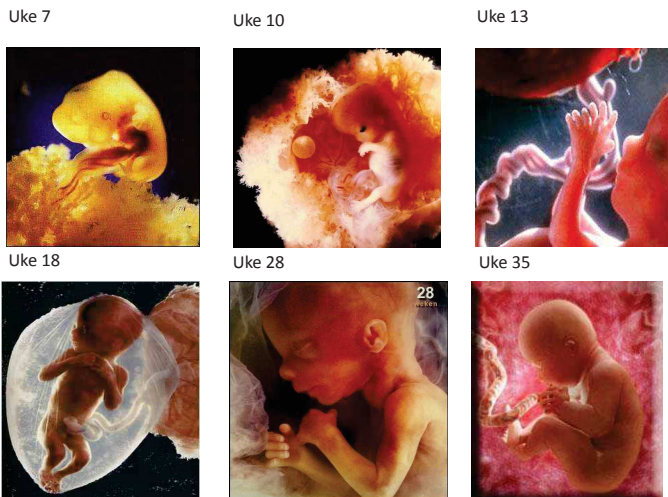


Hvordan vurdere risiko?

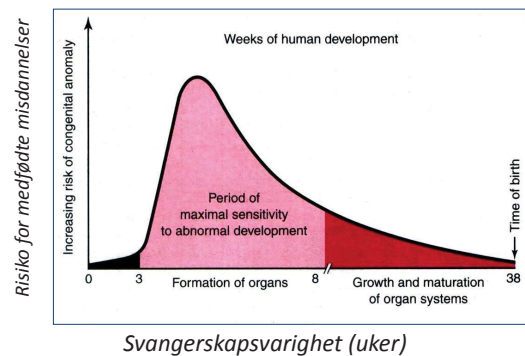
- Vi kan ikke stole 100 % på dyrestudier
- Gravide deltar ikke i kliniske utprøvinger
- Lite data for nyere eller sjeldent brukte legemidler
- Enkeltkasuistikker kan ikke generaliseres
- Motstridende forskningsresultater/informasjon

Hvordan vurdere risiko?

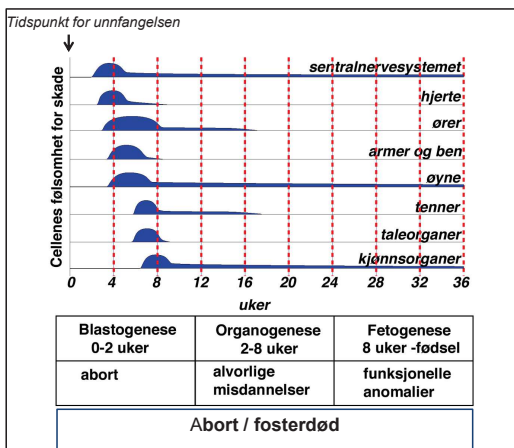
- Type skade er avhengig av
 - Legemidlenes egenskaper
 - Eksponeringstidspunkt
 - Dose
 - Behandlingslengde
 - Flere legemidler



Eksponeringstidspunkt

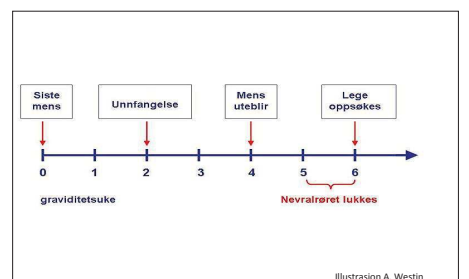


Moore, the developing human, 7th edition



Modifisert etter Simonsen et al, Illustrert Farmakologi, 2. utgave

Valproat ved bruk tidlig i svangerskapet

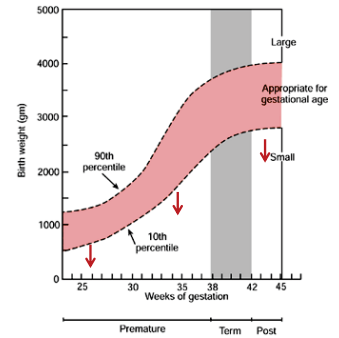


Illustrasjon A. Westin

INTRAUTERINE UTVIKLINGSFORSTYRRELSER

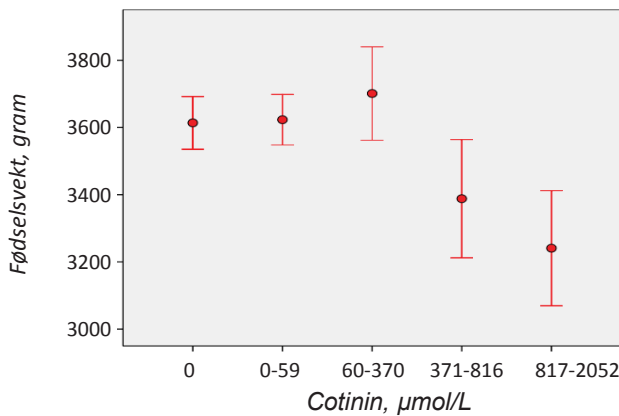
Intrauterin veksthemming

- **Faktorer**
 - røyking
 - alkohol
 - legemidler
- **Assosiert med**
 - økt perinatal mortalitet og morbiditet
 - økt risiko for senere utvikling av arteriosklerose
 - økt risiko for senere nyresvikt



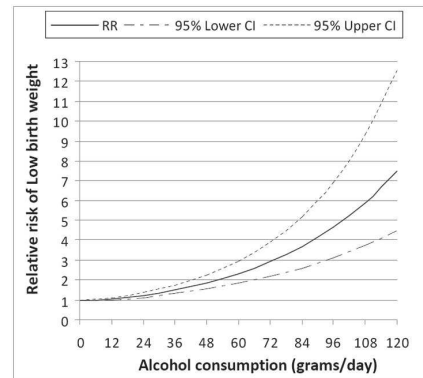
Modifisert etter Battaglia

Fødselsvekt vs. konsentrasjon av cotinin i fostervann



Gjengitt med tillatelse fra Anne-Lise Bjørke Monsen

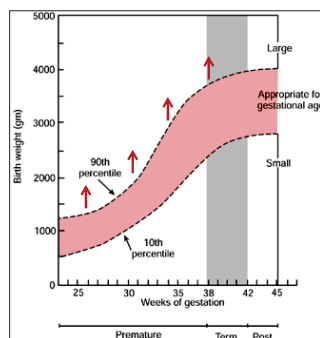
Fødselsvekt vs. alkoholmengde



Metaanalyse publisert i BJOG, Nov 2011;118(12): 1411-1421

For store barn i forhold til normen?

- **Faktorer**
 - Antipsykotika?
 - Svangerskapsdiabetes



Modified from Battaglia

Boden et al, BMJ 2012

The JAMA Network

From: **Antipsychotics During Pregnancy: Relation to Fetal and Maternal Metabolic Effects**

Arch Gen Psychiatry. 2012;69(7):715-721. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1870

Table 4. Odds of Being SGA or LGA Associated With Maternal Use of Antipsychotics During Pregnancy Compared With the Total Population of Births

Measurement by Antipsychotic (No. of Births)	SGA ^a				LGA ^b			
	% of Births	OR (95% CI)		% of Births	OR (95% CI)			
		Unadjusted ^c	Adjusted ^d		Unadjusted ^c	Adjusted ^d		
Birth weight^e								
Group 1: olanzapine and/or clozapine (187)	5.4	2.63 (1.35-5.14)	1.82 (0.91-3.61)	1.2	0.46 (0.12-1.74)	0.55 (0.14-2.11)		
Group 2: other antipsychotic (354)	4.8	2.02 (1.19-3.43)	1.24 (0.72-2.15)	3.0	1.13 (0.57-2.25)	1.37 (0.69-2.75)		
Birth length^f								
Group 1: olanzapine and/or clozapine (186)	3.6	1.70 (0.75-3.84)	1.17 (0.54-2.55)	3.6	1.71 (0.76-3.81)	1.94 (0.87-4.34)		
Group 2: other antipsychotic (350)	5.2	2.17 (1.29-3.64)	1.35 (0.79-2.28)	1.8	0.72 (0.3-1.72)	0.96 (0.40-2.29)		
Head circumference^g								
Group 1: olanzapine and/or clozapine (186)	2.4	0.76 (0.24-2.44)	0.62 (0.19-2.01)	6.0	2.79 (1.48-5.25)	<u>3.02 (1.60-5.71)</u>		
Group 2: other antipsychotic (340)	5.0	2.07 (1.21-3.54)	1.64 (0.97-2.77)	1.6	0.57 (0.22-1.49)	<u>0.67 (0.25-1.76)</u>		

Abbreviations: LGA, large for gestational age; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.

^aDefined as being in the 2.3rd percentile or less of the total population in our cohort.

^bDefined as being in the 97.7th percentile or more of the total population in our cohort.

^cSubjects with missing data in the adjusted models have been excluded from the unadjusted models.

^dAdjusted for birth order and maternal age, country of origin, cohabitation, smoking, and height.

^eGrowth references are from Marsá et al.¹⁷

^fGrowth references are from Nikkisson et al.¹⁸

Date of download: 11/7/2014

Copyright © 2014 American Medical Association. All rights reserved.

Postnatale legemiddelrelaterte effekter

- Effekt basert på **virkingen av legemiddelet**
 - Floppy infant syndrom
 - Benzodiazepiner, opioider, narkosemidler, antipsykotika
 - Muskulær hypotoni, hypotermi, sløvhhet, pustebesvær
- Effekt basert på **seponeringen av legemiddelet**
 - Neonatal abstinens syndrom
 - Opiater
 - Tremor, irritabilitet, feber, kramper, vekttap

POSTNATALE EFFEKTER

Føtotoksiske effekter – kognitiv defisitt

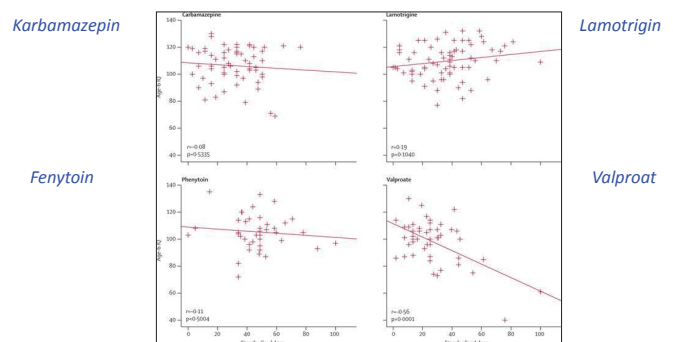


Figure 1 Relation between age-6 IQ and standardised dose of every antiepileptic drug during pregnancy. Therapeutic dosages (mg per day) vary between antiepileptic drugs, so doses were standardised to allow comparisons;

Meador et al, *The Lancet Neurology*, Volume 12, Issue 3, 2013, 244 - 252

POSTNATALE UTVIKLINGSFORSTYRRELSER

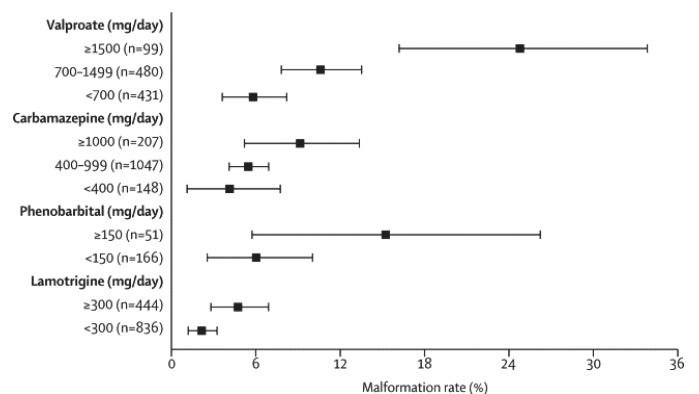


Figure 3. Rates of major congenital malformations at 1 year after birth in relation to exposure to antiepileptic drug monotherapy. Data from EURAP. Bars are 95% CI.

Torbjörn Tomson, Dina Battino *Teratogenic effects of antiepileptic drugs* *Lancet Neurology* 2012; 11, 803–813, *Teratogenic effects of antiepileptic drugs*

ER DOSEN AV BETYDNING?

Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study

Ragnhild Eek Brandlistuen,^{1,2,3,*} Eivind Ystrom,² Irena Nulman,³ Gideon Koren,³ and Hedvig Nordeng^{1,2}

< 28 vs > 28 dagers daglig bruk

KEY MESSAGES

- Long-term exposure to paracetamol during pregnancy was associated with adverse psychomotor, behavioural and temperamental outcomes at 3 years of age, after adjusting for familial and genetic confounding.
- Prenatal exposure to ibuprofen was not associated with adverse neurodevelopmental outcomes.
- If replicated, these findings may suggest limiting long-term use of paracetamol during pregnancy.

ER BEHANDLINGSVARIGHET AV BETYDNING?

Am J Med Genet A. 2012 Aug;158A(8):2071-90. doi: 10.1002/ajmg.a.35438. Epub 2012 Jun 18.

Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes.

Wlodarczyk BJ¹, Palacios AM, George TM, Finnell RH.

Furthermore, when AEDs are used in polytherapy regimens, the risk for NTD is tripled, especially when valproic acid is included.

KUMULATIV TOKSISITET?

Hvordan vurdere risiko?

- Noen legemidler fører med seg større risiko enn andre
- 1. trimeter er som oftest den mest sårbare perioden
- Jo høyere dose, jo større risiko
- Jo lengre behandling, jo større risiko
- Jo flere legemidler, jo større risiko
- Bruk av systemisk behandling innebærer større risiko en bruk av lokal behandling



RELIS Spør RELIS Spør RELIS Spør RELIS