

INDOMETHACIN AND PREGNANCY

Approved by DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology) 2017

Recommendation					
Tocolytics		Pain		Polyhydramnios	
< week 28 + 0: Indomethacin can be used, requires monitoring of the fetus. Tractocile or Ca-antagonists are first choices due to the fetal adverse effects of indomethacin.	B	< week 32 + 0: Alternatives should be considered. Indomethacin can be used for up to 48 hours. Longer treatment requires monitoring of the fetus.	B	< week 32 + 0: Indomethacin can be used. Treatment requires monitoring of the fetus.	B
≥ week 28 + 0: Avoid indomethacin use. Alternatives (Tractocile, Ca-antagonists) should be used due to the fetal side effects of indomethacin.	B	≥ week 32 + 0: Indomethacin use is contraindicated. In exceptional cases it can be used up to 34 + 0.	B	≥ week 32 + 0: Indomethacin use is contraindicated.	B
Monitoring by ultrasound by a fetal medicine specialist: Initially twice a week, more frequently at ductus arteriosus constriction and/ or oligohydramnios.					

Introduction

The use of indomethacin may be considered for treatment of pain in the ureter, polyhydramnios, preterm labor, short cervix, procedure of cervical cerclage, and pain related to a fibroma. Other NSAIDs or aspirin is not covered by this guideline.

Aims

1. To summarize the potential fetal effects of treatment with indomethacin and the significance of the duration of treatment and gestational age.
2. To give clinical guidelines that balance the advantages and disadvantages associated with indomethacin use in specific clinical situations.

Below you find the Danish version of the guideline

INDOMETACIN OG GRAVIDITET

Forfattere (første revision, godkendt på Obstetrisk guidelinemøde 2017)

Line Kolding, Lars Henning Pedersen, Niels Uldbjerg (tovholder)

Korrespondance: Niels Uldbjerg, uldbjerg@clin.au.dk

Forfattere (første udgave, godkendt på Sandbjerg 2009)

Morten Hedegaard, Stine Leenskjold, Jacob Alexander Lykke, Hanne Mohapeloa,
Lars H Pedersen, Ali Shokouh-Amiri, Aiste Ugianskiene, Niels Uldbjerg (tovholder)

Indholdsfortegnelse

Rekommandation.....	2
Indledning.....	2
Formål.....	2
Litteratursøgning.....	3
Dosering.....	3
Farmakokinetik.....	3
Virkningsmekanisme.....	3
Føtal risiko ved indometacin behandling	
1. Misdannelser	3
2. Ductus arteriosus (DA)	3
3. Fosterets nyre.....	4
4. Nekrotiserende enderocolitis (NEC)	5
5. CNS.....	5
6. Luftveje.....	5
7. Perinatal mortalitet.....	5
UL monitorering af foster under indometacin behandling.....	5
Teknik.....	6
Tvillingegraviditeter.....	6
Maternelle bivirkninger ved indometacin behandling under graviditet.....	7
Afvejninger (Absolut risiko, tocolyse, smerter, polyhydramnios).....	7
Referencer.....	8

Rekommandation					
Tocolyse		Smerter		Polyhydramnios	
< uge 28+0: Indometacin kan anvendes, kræver overvågning af fosteret. Alternativer (Tractocile, Ca-antagonister) vil være førstevalg pga. de føtale bivirkninger ved indometacin.	B	< uge 32+0: Alternativer bør være første valg. Indometacin kan anvendes i op til 48 timer uden væsentlige føtale bivirkninger. Længere behandlingstid kræver overvågning af fosteret.	B	< uge 32+0: Indometacin kan anvendes. Kræver overvågning af fosteret.	B
≥ uge 28+0: Bør ikke anvendes. Alternativer (Tractocile, Ca-antagonister) bør anvendes pga. de føtale bivirkninger ved indometacin.	B	≥ uge 32+0: Indometacin bør undlades. Kan dog anvendes op til 34+0 i helt specielle tilfælde.	B	≥ uge 32+0: Indometacin bør sædvanligvis undlades.	B
UL overvågning ved føtalmediciner: To gange om ugen, hyppigere ved ductus arteriosus konstriktion og oligohydramnios.					

Indledning

Anvendelse af indometacin og andre NSAID (Non-Steroide Anti-Inflammatoriske Drugs) kan overvejes ved uretersmerter, polyhydramnios, præmature veer, kort cervix, cerclageanlæggelse og fibromsmerter. Magnyl anvendes som profylakse mod præeklampsia.

Denne guideline er afgrænset til indometacin.

Formål

1. At belyse alvoren af de føtale bivirkninger ved behandling med indometacin, ved forskellig behandelingsvarighed og ved forskellige gestationsalder.
2. Afvejning af fordele og ulemper ved behandlingen med indometacin i forskellige kliniske situationer.

Litteratursøgning

1. revision (28.10.2016)

Mesh(2008-2017) + fritekstsøgning(2016-2017)

("Kidney"[Mesh] AND "Indomethacin"[Mesh] AND ((2008/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]))) OR (kidney[Title/Abstract] AND indomethacin[Title/Abstract] AND ((2016/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR English[lang] OR Swedish[lang])))

Mesh(2008-2017) + fritekstsøgning(2016-2017)

("Kidney"[Mesh] AND "Indomethacin"[Mesh] AND ((2008/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]))) OR (kidney[Title/Abstract] AND indomethacin[Title/Abstract] AND ((2016/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR English[lang] OR Swedish[lang])))

Original litteratursøgning (2008)

PubMed:

1. "Ductus Arteriosus, Patent" [Mesh] AND "Indomethacin" [Mesh] AND "Pregnancy" [Mesh]
2. "Indomethacin" [Mesh] AND "Pregnancy" [Mesh](review)
3. "Indomethacin" [Mesh] AND "Kidney" [Mesh]

Yderligere referencer er fundet ved gennemlæsningen af litteraturen.

Dosering

De fleste studier giver følgende dosis: 50-100 mg som bolus efterfulgt af 25-50 mg x 4 dgl. Suppositorier har hurtigere effekt end peroral behandling (1).

Generelt anbefales lavest mulige effektive dosis.

Farmakokinetik

Ved gestationsalder 23-37 uger passerer indometacin placentabarrieren med føtal koncentration tilsvarende den maternelle (2,3).

Virkningsmekanisme

Indometacin virker primært via hæmning af prostaglandinsyntesen, hvilket bl.a. kan føre til vasokonstktion. Denne effekt er reversibel, men ved behandlingsvarighed ud over tre døgn kan der muligvis opstå skader som følge af iskæmi (4,5).

Føtal risiko ved indometacin behandling

1. Misdannelser

På mus har indometacin bl.a. givet skeletale forandringer (8). Der er ikke beskrevet misdannelser hos mennesker efter eksponering for indometacin i graviditeten, dog baseret på meget begrænset datamateriale. Risikoen for misdannelser efter eksponering for NSAID overordnet er kontroversiel. Der er dog beskrevet en øget forekomst af en række misdannelser, men sammenhængen kan delvist skyldes confounding. Der savnes generelt studier på området til at belyse de potentielle risiko for misdannelser (55).

2. Ductus arteriosus (DA)

Konstriktion af DA kan give shunting af blod til lungekredsløbet, hvilket kan resultere i hypertrofi af de pulmonale arterier (9,10), neonatal persistente pulmonal hypertension (PPHN) og potentielt neonatal død (8,11). Konstriktion af DA kan påvises ved Doppler ultralyd og tilstanden er sædvanligvis reversibel.

Persistente ductus arteriosus (PDA) kan teoretisk skyldes iskæmisk skade på intima efter præmatur lukning af DA og deraf følgende evne til at reagere på øget pO₂ postnatalt. Dette er beskrevet efter indometacin eksponering (8,12), men sammenhængen genfindes ikke i en metaanalyse af Kaunitz et al. fra 2005 (OR 1.25 (0.64-2.54; randomiserede studier) og 1.07 (0.76-1.52; observationelle studier)) (13,14).

Behandlingsvarighed:

- 3 døgn: Gennemsnitlig tid til konstriktion, men ikke lukning af DA (15)
- < 48 timer: Kun reversibel konstriktion af DA (9,13,16,17)
- > 48-72 timer: Konstriktion af DA sædvanligvis reversibel i løbet af 8 dage (19)

Seponeres indometacin straks, når der påvises ductus konstriktion, normaliseres ductus forholdene sædvanligvis i løbet af tre dage (15). I mindst et tilfælde er det beskrevet at ductus dog først normaliseredes efter to uger (20).

Et studie fandt ikke behandlingsvarighed associeret med visse neonatale komplikationer (18), mens risikoen for andre komplikationer øges med varighed af eksponering (bl.a. risiko for oligohydramnios).

Indometacin dosis er muligvis ikke afgørende med hensyn til ductuskonstriktion (21), men generelt har lavest mulig dosis været anbefalet ud fra en forsigtighedsbetragtning (9,16).

Gestationsalderen i forhold til ductuskonstriktion er afgørende (22):

- GA ≤ 27+0: Ductuskonstriktion forekommer men ikke hyppigt (3,15)
- GA > 28+0: 43% får ductuskonstriktion men ikke komplet lukning (15), svarende til OR = 15(3.3;69) DA (11,23,24)
- GA > 32+0: Ductuskonstriktion opstår hos 50-70% ved langvarig behandling (15,19,23,24)

3. Fosterets nyre

Indometacin reducerer den føtale nyres blodgennemstrømning (25) og er associeret med neonatal renal dysfunktion vurderet ved S-creatinin og urinproduktion.

Nyrefunktion påvirkes allerede efter første dosis, men normaliseres sædvanligvis i løbet af dage til uger efter seponering (9,12,26,27). Dette er bl.a. vist med UL, der viser normalisering af fosterets blærefyldning og tømning ca. 3 døgn efter seponering (28). Formentligt sikrer seponering af indometacin mere end 3 døgn før fødsel imod neonatal renal dysfunktion, men ikke alle studier bakker op om denne konklusion (8,12,27,29).

Behandlingsvarighed:

- < 48 timer: Medfører ikke betydende renal dysfunktion (13)

- > 72 timer: AFI falder sædvanligvis, men normaliseres i løbet af 8 dage efter seponering(19)
- > flere uger: Irreversible skader, nyreinsufficiens og død er beskrevet (26,30-33)

Risikoen for nyreskader stiger med gestationsalderen i de fleste (8,26), men ikke i alle studier (12,34). Reversible og blivende nyreskader er beskrevet i tre tilfælde ved indometacin behandling i 3-14 dage ved GA < 28 uger (3).

4. Nekrotiserende enderocolitis (NEC)

Amin et al. (17) metaanalyse fra 2007 finder en fordoblet risiko for NEC (OR = 2,2, 95% CI 1,1;4,2) efter antenatal indometacin. Svagheder ved studierne er, at de præmature som har fået indometacin prænatalt kan være disponerede, bl.a. på grund af nedsat mesenterisk blodforsyning og blokering af autoregulation af iltforbrug i terminale ileum (36-39). Ved behandlingsvarighed < 48 timer synes indometacin behandling sikker med hensyn til NEC.

En metaanalyse fra 2015 (Hammers et al) underbygger en øget risiko for NEC (RR 1.36; 95% CI 1.08-1.71) efter indometacin eksponering (50). Litteraturen er ikke konsistent, og meta-analysen fandt betydende heterogenicitet i en række afgørende udfald, herunder for NEC. F.eks. fandt et af de inkluderende studier i meta-analysen, Sharma et al, ingen sammenhæng mellem *prænatal* eksponering af indometacin og isoleret intestinal perfuration (IIP) eller NEC, men en sammenhæng efter *postnatal* eksponering, men det kan delvist skyldes forskel i styrke (ud af de 669 eksponerede børn var kun 58 blevet eksponeret prænatalt) (53).

5. CNS

Indometacin induceret hypoperfusion af cerebrum kan forklare øget forekomst af neonatal periventrikulær leukomalaci (PL) (32,35,40), medens reduceret trombocyt- og leukocytfunktion kan forklare øget forekomst af intraventrikulær blødning. Hos fostre med gestationsalder < 29 uger beskytter indometacin muligvis imod hjerneskade påvist ved undersøgelse i alderen 16-24 mdr. (32,35).

Et systemisk review med metaanalyse fra 2015 fandt, at antenatal eksponering for indometacin var forbundet med en øget risiko for alvorlig intraventrikulær blødning (Grad III-IV) (RR 1.29; 95% CI 1.06-1.56) samt for periventrikulær leukomalaci (RR 1.59; 95% CI 1.17-2.17) (50).

6. Luftveje

Ovennævnte metaanalyse (Hammers et al) fandt ingen sammenhæng mellem indometacin og bronchopulinal dysplasi (BPD) i den primære analyse. I en subanalyse hvor indometacin blev sammenlignet med en kontrolgruppe, der var behandlet med en anden tocolyse, var der dog en signifikant øget risiko for BPD hos barnet (RR 1,37; 95%CI 1.19-1.60) (50,51).

7. Perinatal mortalitet

Metaanalysen fra Amin et al. fandt ingen påvirkning af den perinatale mortalitet (OR 1,0 95% CI 0,5;1,7) (17). Et Cochrane review fra 2015, hvor 15 ud af 20 studier omhandler indometacin, fandt ligeledes ingen signifikant forskel i neonatal mortalitet ved undersøgelse af COX hæmmere sammenlignet med andre tocolytica (52,54).

UL monitorering af foster under indometacin behandling

Monitorering første gang efter tre dage, herefter to gange om ugen anses for passende med hensyn til vurdering af DA konstriktion og svær oligohydramnios.

UL monitoreringen skal foretages af en føtalmediciner.

Typiske tegn på konstriktion af DA er:

- Tricuspidalinsufficiens, som følge af øget højresidig belastning
- Dilatation af højre ventrikel
- Ductus venosus med øget PIV og dyb A-wave
- Peak Systolic Velocity ductus arteriosus (PSV) > 160 cm/s
- Peak Diastolic Velocity i ductus arteriosus (PDV) > 18 cm/s i 34. uge (42)
- PI <1,9 i DA (43) eller <1,75 (44). PI <1 er tegn på svær ductus konstriktion
- Ved fuldstændig occlusion kan der ikke påvises blodflow i DA ved farve doppler eller pulsed doppler (45)
- Fordi både PSV og PDV stiger ved kontraktion af DA, falder PI (og ikke en stigning, som man ville forvente ved vasokonstriktion)

Teknik

Ductus arteriosus (DA) kan visualiseres i parasagitalsnit af thorax, eller i horisontalsnit sv.t 3-kar billedet, eller i et niveau lige over dette, hvor DA ses munde ind i aorta i en V-form.

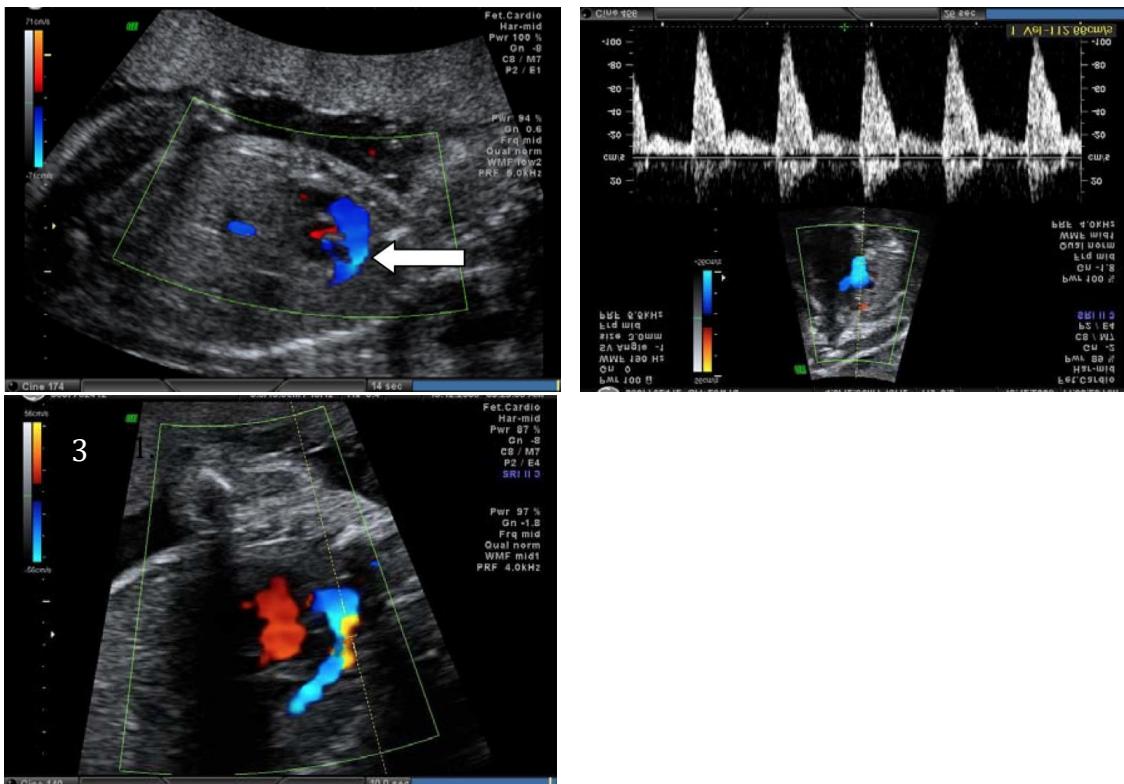
Ved hjælp af farve doppler kan der ses aliaising, dvs. farveskift hvis hastigheden er høj som følge af konstriktion af DA. Det er nødvendigt at sætte PRF (farveskalaen) relativt højt (>100 cm/s), for at undgå at man fejlagtigt tolker farveskiftet som udtryk for øget hastighed ved lave hastigheder.

Flowhastigheden måles over DA, gaten placeres efter afgangen af aa. pulmonales, og man tilstræber så lille insonationsvinkel som muligt (helst 0). Hvis man vil måle absolute hastigheder, kan det være nødvendigt at vinkelkorrigere. Hvis man vil anvende PI, er vinkelkorrektion ikke nødvendig, men man bør altid tilstræbe en så lille insonationsvinkel som muligt.

Tricuspidalinsufficiens (TR) kan påvises i 4-kammerbilledet enten ved hjælp af farve doppler eller pulsed doppler. Gaten placeres over tricuspidalen i hjertets akse med målelinjen parallelt med septum.

Tvillingegraviditeter

Det forekommer hyppigt, at kun det ene af to tvillinger reagerer med konstriktion af DA. Begge bør derfor undersøges (15).



1. Alaliasing med farveskift sv.t. ductus arteriosus (pil)
2. Måling af flow i ductus arteriosus i horisontalsnit
3. Farveskift (aliasing) sv.t. ductus arteriosus

Maternelle bivirkninger ved indometacin behandling under graviditet

Der er ikke stærk evidens for at fravælge indometacin set fra en hæmostatisk synsvinkel, såfremt kvinden og fosteret ikke frembyder nogle risikomarkører. I tilfælde af koagulationsforstyrrelser (abruptio, prævia, præeklampsie, HELLP) må man måle trombocytal hos mater samt tage gestationsalderen på fosteret in mente, da behandling i disse tilfælde kan forværre en allerede forstyrret hæmostase hos begge.

Afvejninger

Absolut risiko ved indometacin:

Baseret på meta-analysen fra Hammers et al (Table 2) kan man estimere absolutte risikodifferencer for en række udfald, dvs. et estimat af procentuelle øgede risiko efter eksponering for indometacin (bemærk, der kan være overlap mellem grupperne, og de kan ikke simpelt adderes):

- RDS 9% (forekomst 51% vs. 42% i hhv. indometacin og kontrolgrupperne), numbers needed to harm (NNH) = 11
- IVC 5% (forekomst 24% vs. 19% i hhv. indometacin og kontrolgrupperne), NNH=20
- PDA 6% (forekomst 36% vs. 30% i hhv. indometacin og kontrolgrupperne), NNH=15
- NEC 2% (forekomst 10% vs. 8% i hhv. indometacin og kontrolgrupperne), NNH=45

Indometacin ved tocolyse:

Ved gestationsalder < 28 uger, kan fordelen ved at udskyde fødsel være så stor, at længevarende indometacin behandling kan være indiceret trods de langt fra negligeable føtale bivirkninger.

- Der vil være sikrere alternativer (f.eks. tractocile), men der kan være specielle tilfælde, der gør indometacin attraktiv (f.eks. adjuverende behandling, allergi for andre præparater etc.).
- Føtal problematik: Den føtale nyrefunktion påvirkes allerede ved første dosis kombineret med at disse patienter er i betydelig risiko for præterm fødsel
- Neonatal problematik: Udover at barnet fødes præterm, fødes dette også med påvirket nyrefunktion der kan persistere i dage til uger efter fødslen

≥ 28 uger, bør alternativer som tractocile anvendes til tocolyse, grundet de føtale bivirkninger ved indometacin eksponeringen.

Indometacin ved smerter:

Indometacin anvendes i tilfælde, hvor NSAID har en oplagt gavnlig effekt (f.eks. uretersten- eller fibrom smerter). Alternativerne kan være f.eks. morfika, aflastende nefrostomi eller forløsning, og de skal afvejes mod den risiko indometacin repræsenterer.

Indometacin ved polyhydramnios:

Afvejningen er tilsvarende for smerter, dvs. risikoen skal afvejes mod afventende strategi eller aminodrænage.

Referencer

- (1) Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol. 2003 Oct;17(5):731 - 744.
- (2) Moise KJ,Jr., Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ,Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. Obstet.Gynecol. 1990;162(2):549 - 554.
- (3) Nishikubo T, Takahashi Y, Nakagawa Y, Kawaguchi C, Nakajima M, Ichijo M, et al. Renal impairment in very low birthweight infants following antenatal indomethacin administration. Acta Paediatr.Jpn. 1994 Apr;36(2):202 - 206.
- (4) Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. Semin.Perinatol. 2001 Aug;25(4):256 - 262.
- (5) Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. Am.J.Obstet.Gynecol. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1083 - 1086.
- (6) Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? Am.J.Obstet.Gynecol. 2006 Sep;195(3):809 - 813.
- (7) King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo - oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst.Rev. 2005 Apr 18;(2)(2):CD001992.
- (8) Briggs GG. Drugs in Pregnancy and Lactation. ; 1997. p. 539.
- (9) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, Lippincott W, Wilkins. Drugs in Pregnancy and Lactation. ; 2005.

- (10) Moise KJ,Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988;319(6):327 - 331.^[OB/GYN]
- (11) Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta - analysis. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):824 - 829.
- (12) Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602 - 1607.
- (13) Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):477 - 487.
- (14) Loe SM, Sanchez - Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta - analysis. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):173 - 179.
- (15) Tulzer G, Gudmundsson S, Tews G, Wood DC, Huhta JC. Incidence of Indomethacin - Induced Human Fetal Ductal Constriction. *J Matern Fetal Invest* 1992;1:267 - 269.
- (16) Niebyl JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1986;155(4):747 - 749.
- (17) Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Nov;197(5):486.e1 - 486.10.
- (18) Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol.* 2007 Apr;24(4):207 - 213.
- (19) Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Aug;177(2):256 - 9; discussion 259 - 61.
- (20) Gudmundsson S. It can take 10 days for the right fetal ventricle to recover after a temporary closure of the ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Sep;28(3):349 - 351.
- (21) Van den Veyver IB, Moise KJ,Jr. Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1993 Jul;48(7):493 - 502.
- (22) Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004;24(13):1049 - 1059.
- (23) Moise KJ,Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1350 - 1353.
- (24) Van den Veyver, I. B., Moise KJ,Jr., Ou CN, Carpenter RJ,Jr. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol.* 1993;82(4):500 - 503.

- (25) Gleason CA, Clyman RI, Heymann MA, Mauray F, Leake R, Roman C. Indomethacin and patent ductus arteriosus: effects on renal function in preterm lambs. *Am.J.Physiol.* 1988 Jan;254(1 Pt 2):F38 - 44.
- (26) Veersema D, de Jong PA, van Wijck JA. Indomethacin and the fetal renal nonfunction syndrome. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1983 Oct;16(2):113 - 121.^[OBJ]
- (27) Butler - O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J.Perinatol.* 2002 Oct - Nov;22(7):541 - 546.
- (28) Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double - blind randomized study of fetal side effects during and after the short - term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2003 Apr;188(4):1046 - 1051.
- (29) Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin - adverse fetal effects confirmed. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 1998 Feb;38(1):11 - 16.
- (30) Bernstein J, Werner AL, Verani R. Nonsteroidal anti - inflammatory drug fetal nephrotoxicity. *Pediatr.Dev.Pathol.* 1998 Mar - Apr;1(2):153 - 156.
- (31) Gloor JM, Muchant DG, Norling LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J.Perinatol.* 1993 Nov - Dec;13(6):425 - 427.
- (32) Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur.J.Pediatr.* 2000 Mar;159(3):153 - 155.
- (33) van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994 Sep;171(3):617 - 623.
- (34) Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr.Nephrol.* 2006 Jul;21(7):931 - 938.
- (35) Amin SB, Kamaludeen M, Sangem M. Neurodevelopmental outcome of premature infants after exposure to antenatal indomethacin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008 Jul;199(1):41.e1 - 41.e8.
- (36) Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr.Res.* 1991 Jun;29(6):569 - 574.
- (37) Neu J, Wu - Wang CY. Eicosanoids in the developing gastrointestinal tract. *Semin.Perinatol.* 1987 Jan;11(1):22 - 30.
- (38) Peskar BM. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs. *Biochim.Biophys.Acta* 1977 May 25;487(2):307 - 314.

- (39) Wallace JL, Cohen MM. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins. *Am.J.Physiol.* 1984 Aug;247(2 Pt 1):G127 - 32.
- (40) Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatr.Res.* 1985 Nov;19(11):1160 - 1164.
- (41) Friedman S, Flidel - Rimon O, Steinberg M, Shinwell ES. Indomethacin tocolysis and white matter injury in preterm infants. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.*
- (42) van der Mooren K, Barendregt LG, Vladimiroff JW. Flow velocity wave forms in the human fetal ductus arteriosus during the normal second half of pregnancy. *Pediatr.Res.* 1991 Nov;30(5):487 - 490.
- (43) Tulzer G, Gudmundsson S, Sharkey AM, Wood DC, Cohen AW, Huhta JC. Doppler echocardiography of fetal ductus arteriosus constriction versus increased right ventricular output. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991 Aug;18(2):532 - 536.
- (44) Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1995 Jul;173(1):20 - 25.
- (45) Rasanen J, Debbs RH, Wood DC, Weiner S, Weil SR, Huhta JC. Human fetal right ventricular ejection force under abnormal loading conditions during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1997 Nov;10(5):325 - 332.
- (46) Louden KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, et al. A randomized placebo - controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non - pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1992 May;99(5):371 - 376.
- (47) Dumont A, Flahault A, Beaufils M, Verdy E, Uzan S. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):135 - 140.
- (48) Duley L, Henderson - Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre - eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2007 Apr 18;(2)(2):CD004659.

Ekstra referencer ved 1. revidering 2016:

- (50) Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:505.e1-13.
- (51) Letters to the Editors: Indomethacin as a tocolytic harmful to preterm infant
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.022>
- (52) Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: Applications and safety. *Am J Perinatol* 2012;29:175–186.

- (53) R Sharma, ML Hudak, JJ Tepas III, PS Wludyka, R-J Teng, LK Hastings, WH Renfro and WJ Marvin Jr. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* (2010) 30, 786–793; doi:10.1038/jp.2010.59; published online 22 April 2010
- (54) Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD001992. DOI: 10.1002/14651858.CD001992.pub3.
- (55) RCOG Tocolysis for Women in Preterm Labour Green-top Guideline No. 1b February 2011:
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf