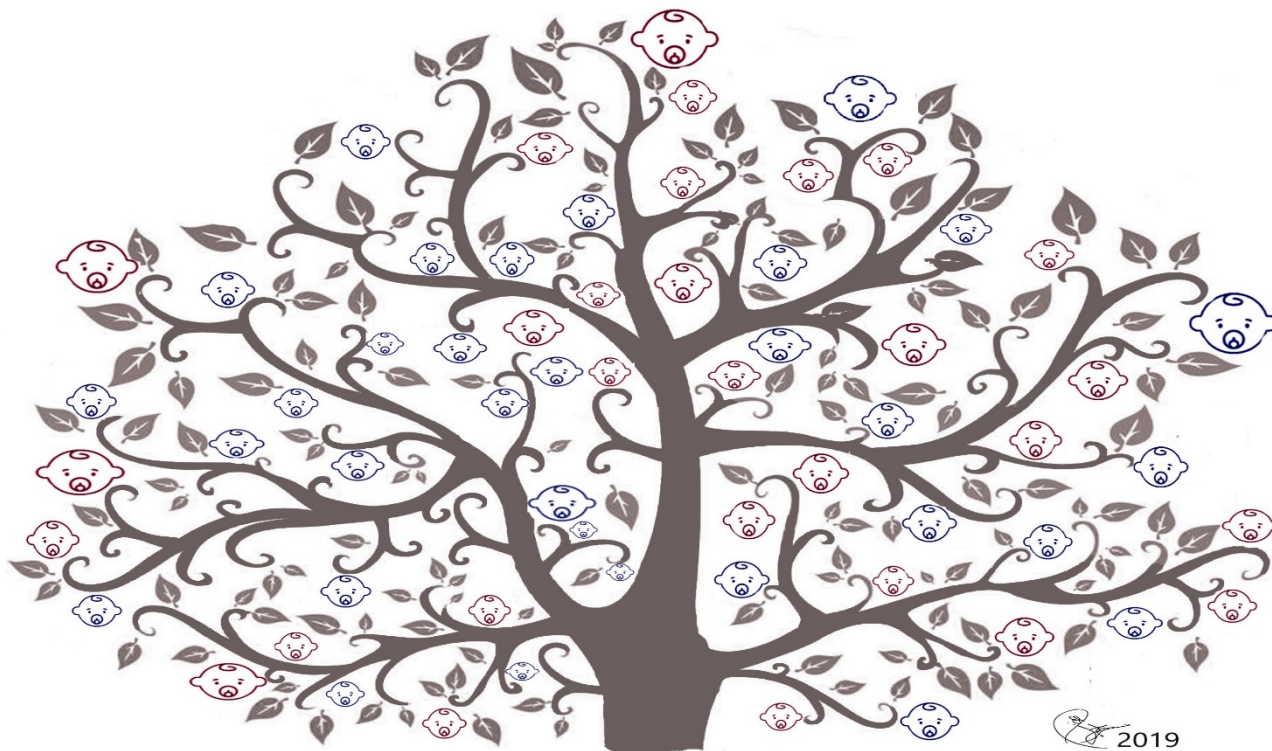




Er intrapartum syntetisk oxytocin forbundet med en risiko for udviklingsforstyrrelser hos barnet?

Tværfagligt Obstetrisk Forum

d. 4 november 2022

Lonny Stokholm

Lektor, phd, cand.scient.san.publ.,

OPEN, OUH, SDU

Phd-projekt, Afdelingen for Epidemiologi, Københavns Universitet 2015-2019
“Obstetric use of synthetic oxytocin and possible consequences for neurodevelopmental disorders”

Vejledere:

- Katrine Strandberg-Larsen, Københavns Universitet, hovedvejleder
- Mette Juhl, professionshøjskolen metropol, medvejleder
- Carsten Obel, Århus Universitet, medvejleder

Forskningside

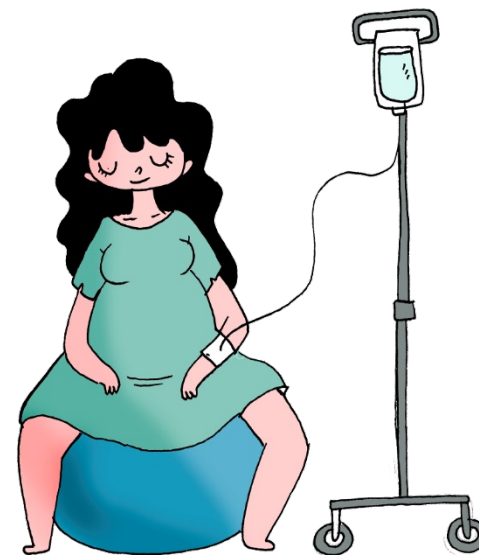
Hanne Kjærgaard, jordemoder, lektor, forskningsleder

Niels Jørgen Secher, professor i obstetrik og gynækologi

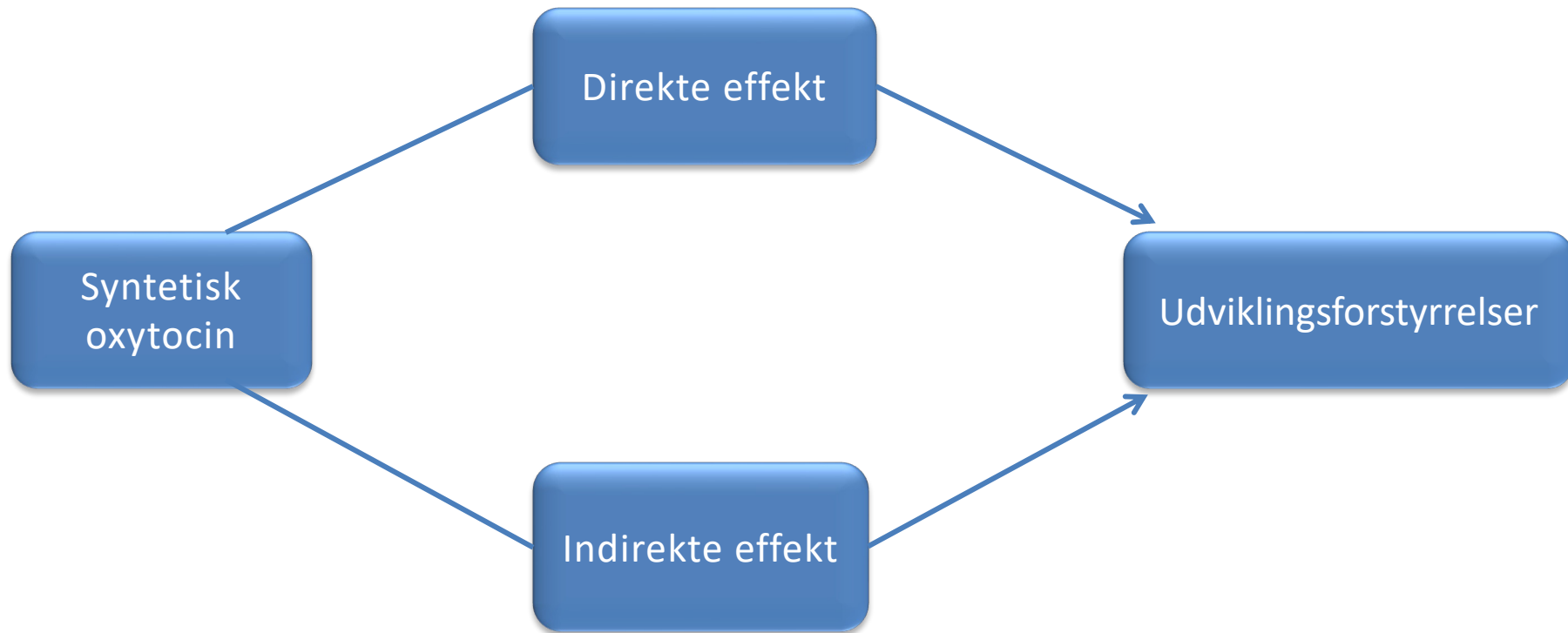
Litteratur var sparsom

Fokus på:

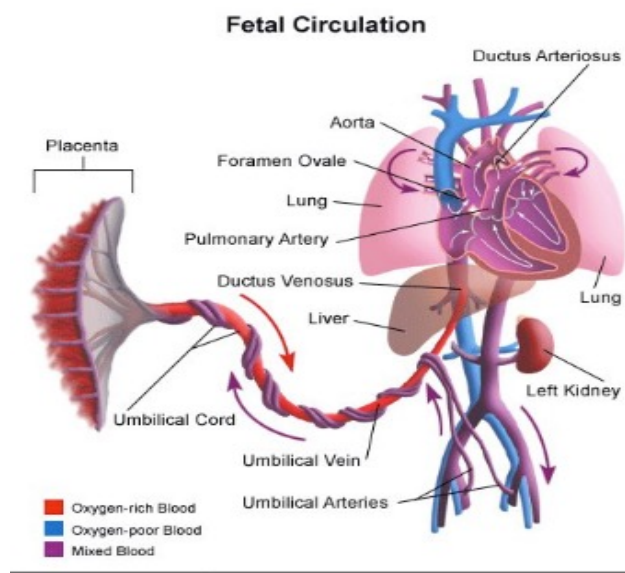
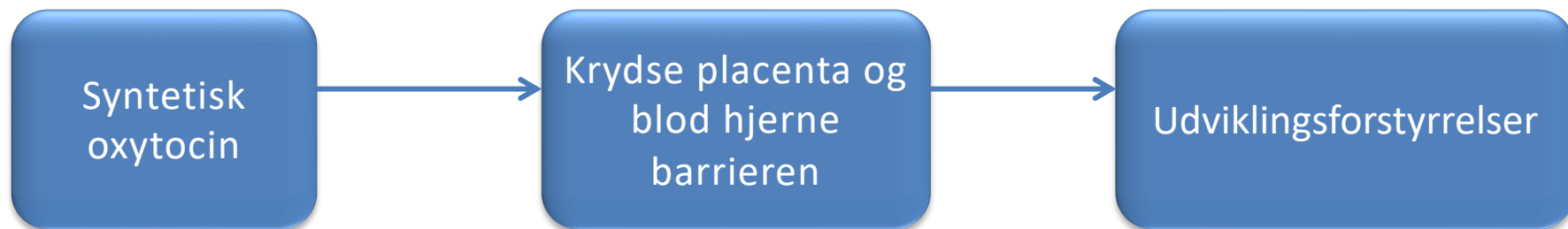
- syntetiske oxytocin anvendt som vestimulerende lægemiddel
- Udviklingsforstyrrelser hos barnet



To potentielle skadelige virkninger af syntetisk oxytocin



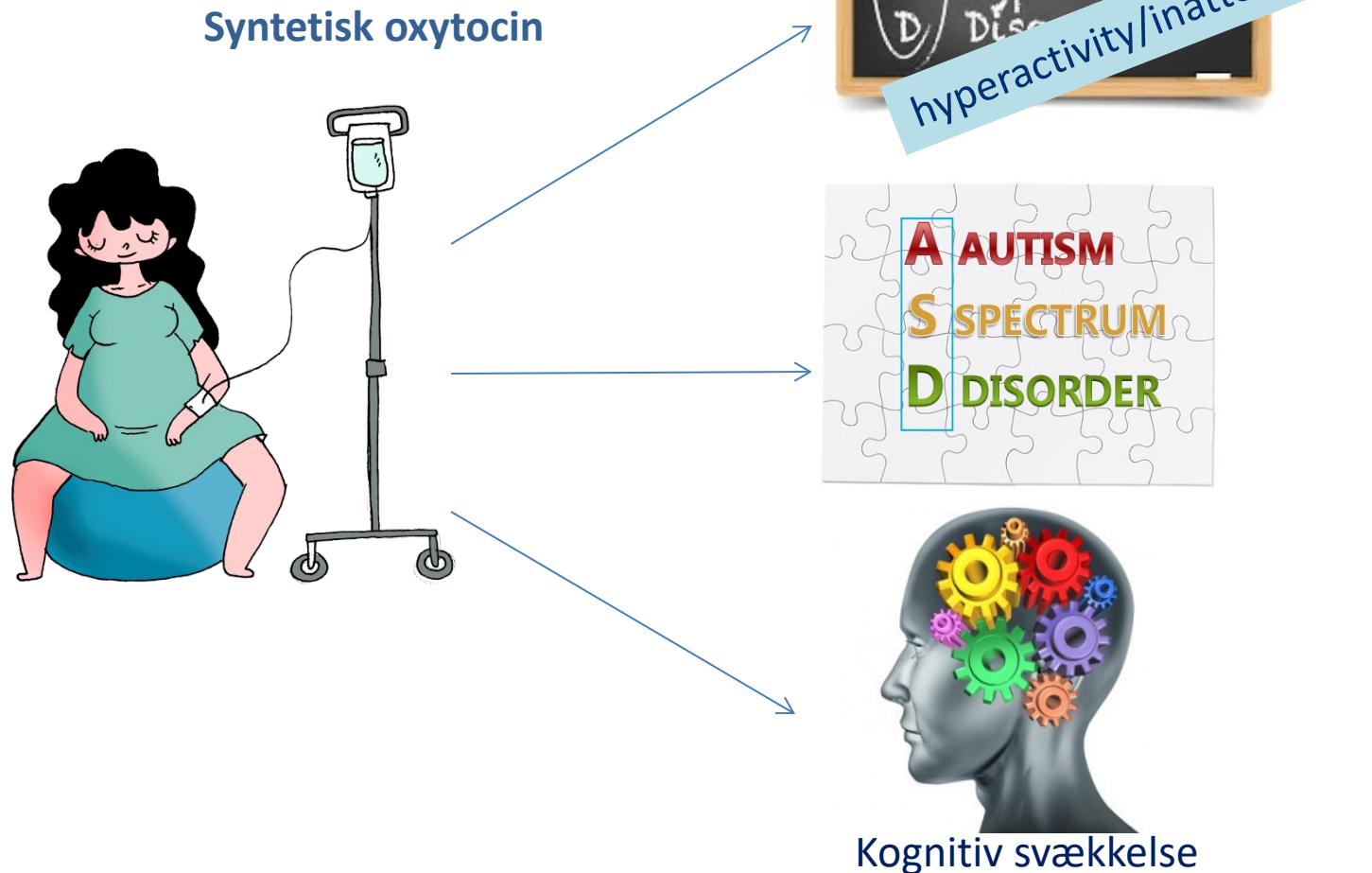
Direkte effekt



Indirekte effekt



Formål



Datakilder

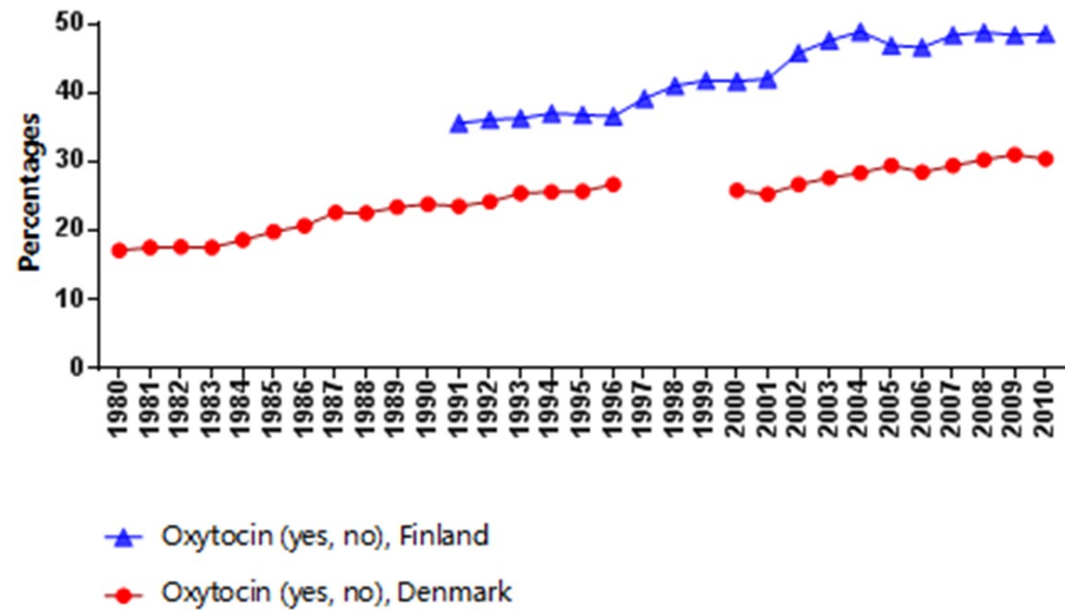
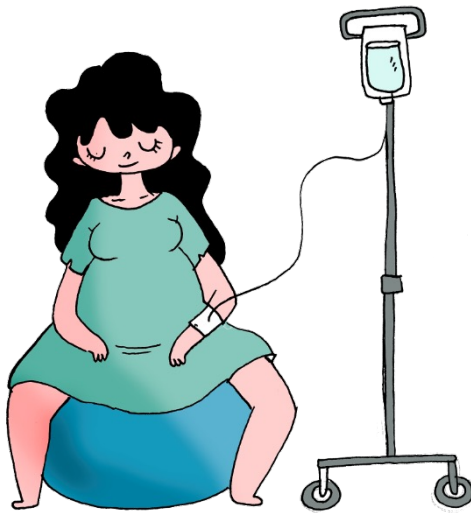
Danmark

- Landspatientregistret
- Det medicinske fødselsregister
- Lægemiddelregistret
- Uddannelsesregistret
- Danmark Statistik (civilstand og uddannelse)
- Bedre Sundhed i Generationer
- Sessionsregistret

Finland

- Hospital discharge register
- Medical birth register
- Social insurance institution (KELA)
- Statistics Finland (Civilstand, uddannelse)

Syntetisk oxytocin



ADHD og ASD

	Danmark	Finland
Fødselsår	2000-2010	1991-2010
Studie population	Levendefødte singletons i live på deres 1 års fødselsdag.	Levendefødte singletons i live på deres 1 års fødselsdag.
Antal	577,380	945,543
Varighed af follow-up	2000-2015	1991-2015
Oxytocin som eksponering: % eksponeret	Procedure koder: - BKHD3 (vestimulation) - BKHD31 (vestimulation med oxytocin) - KHD21(igangsættelse med oxytocin): 31%	Oxytocin check-box format ja/nej: 46%
Udfald ADHD	CD-10: F90.x. og/eller atc: - N06BA04 (methylphenidate) - N06BA07 (modafinil) - N06BA09 (atomoxetine) Alderskriterie på 3 år	CD-9: 314.x eller ICD-10: F90.x. og/eller atc: - N06BA04 (methylphenidate) - N06BA07 (modafinil) - N06BA09 (atomoxetine) Alderskriterie på 3 år
Udfald ASD	ICD-10 : F84.0, F84.1, F84.5, F84.8, F84.9 Alderskriterie på 2 år	ICD-9 299.00 eller ICD-10: F84.0, F84.1, F84.5, F84.8, F84.9 Alderskriterie på 2 år
Eksklusion kriterier (missing information)	- Planlagt kejsersnit, - missing data ved gestationalsalder, fødselsvægt, mors alder, civilstand, uddannelse og rygning under graviditet	- Planlagt kejsernit - Missing data ved oxytocin, gestationalsalder, fødselsvægt, mors alder, civilstand, uddannelse og rygning under graviditet
Statistisk metode	Cox proportional hazards model med robust standard error	Cox proportional hazards model med robust standard error

Resultat

Justeret cox proportional hazard model med 95 % confidence interval for ADHD og ASD blandt børn født i Danmark og Finland.

ADHD	justeret hazard ratio 95 % CI
Kombineret (Danmark og Finland), n= 1 522 923	1.03 (1.01-1.05)
Danmark, n=577 380	1.04 (0.97-1.05)
Finland, n=945 543	1.04 (1.01-1.06)
ASD	
Kombineret (Danmark og Finland), n= 1 522 923	1.05 (1.02-1.08)
Danmark, n=577 380	1.03 (0.98-1.07)
Finland, n=945 543	1.07 (1.02-1.11)

Reference=børn som ikke har været eksponeret for syntetisk oxytocin under fødslen.

Justeret for køn, fødselsår, mors alder, mors uddannelse, mors civilstand, paritet, gestationsalder, intrauterine vækst, smoking,

I den kombineret analyse blev der justeret for land

Hyperactivity/inattention

	Danmark
Fødselsår	2000-2003
Studie population	Levendefødte singletons fra Bedre Sundhed i Generationer (BSIG).
Antal	53,434
Varighed af follow-up	7 og 11 års follow-up i BSIG
Oxytocin som eksponering: % eksponeret	Procedure koder: • BKHD3 (vestimulation) • BKHD31 (vestimulation med oxytocin) • KHD21(igangsættelse med oxytocin): 25 %
Udfald hyperactivity/inattention	Spørgeskema om styrker og vanskeligheder (Strength and difficulties questionnaire SDQ) 7 år: forældrerapporteret 11 år: forældrerapporteret og barns selvrapporteret Likert-scale, range 0:10, jo højere score jo flere problemer Ikke-klinisk omgivelser
Eksklusion kriterier (missing information)	børn med medfødte misdannelser missing information i covariater(mors uddannelse, civilstatus, barns fødselsvægt, paritet, BMI før graviditet, rygning og alkoholindtag)
Statistisk metode	General linær regressions med mean difference på hyperactivity/inattention Logistisk regression med odds ratio for at score højt på hyperactivity/inattention

Resultat

Justeret mean difference og odds ratio med 95 % confidence interval på hyperactivity/inattention skala blandt børn der deltager i BSIG ved 7 og 11 års follow-up

	Justeret mean differences (95% CI)	Justeret odds ratio (95 % CI)
Forældrerapporteret ved barns 7 år follow-up, n=33.896	-0.009 (-0.06 ; 0.05)	1.01 (0.90-1.13) ^a
Forældrerapporteret ved barns 11 år follow-up, n=27.561	0.02 (-0.04 ; 0.08)	0.97 (0.89-1.09) ^b
Barns selvrapporteret ved 11 år follow-up, n=27.251	0.002 (-0.06 ; 0.06)	1.02 (0.92-1.13) ^c

BSIG : Bedre Sundhed I Generationer

Referencegruppen er børn ikke eksponeret for syntetisk oxytocin under fødsel

Justeret for fødselsår, mors: alder, uddannelse, civilstand, præeklampsi, BMI før graviditet, rygning, alkohol, barn: køn, fødselsvægt, paritet, gestationsalder

Cut-point anbefaling fra SDQ manual (www.sdq.dk):

a: cutpoint: 6 for piger og 7 for drenge

b: cutpoint: 5 for piger og 7 for drenge

c: cutpoint: 6 for piger og drenge

Kognitiv svækkelse

	Danmark
inklusionsår	1995-2015
Studie population	Levendefødte singletons som har deltaget i militærets session
Antal	330,107
fødselsår	1980-1996
Oxytocin som eksponering: % eksponeret	Vestimulation som proxy for syntetisk oxytocin 22 %
Udfald kognitive svækkelse	Børge Priens Prøve (BBP) Logiske, verbale, numeriske og rumlig orientering Sum af rigtigt besvaret, range 0-78 Højere score repræsenterer et højere niveau af kognitive evner Egnet til værnepligt ved score over 21
Eksklusion kriterier (missing information)	manglende Børge Priens Prøve igangsatte fødsler missing data ved vestimulation, mors uddannelse, gestationsalder, højde og vægt ved session
Statistisk metode	Generalized Estimating Equation model (GEE) med mean difference på BPP score

Resultat

Justeret mean differences med 95% confidence intervals på kognitive evner blandt unge voksne, som har deltaget i militærets session og gennemført Børge Priens Prøven (BPP), stratificeret for mors paritet. N=330 107

	Ujusteret mean difference (95%CI)	Justeret mean difference (95% CI)
Vestimulation	0.18 (0.11; 0.26)	-0.19 (-0.26 ; -0.12)
Nulliparous	-0.01 (-0.11; 0.09)	-0.14 (-0.23 ; -0.04)
Paritet 1	-0.33 (- 0.48 ; -0.18)	-0.28 (-0.42 ; -0.14)
Paritet 2	-0.34 (-0.60 ; -0.07)	-0.38 (-0.62 ; -0.13)
Paritet 3	-0.98 (-1.55 ; -0.41)	-0.97 (-1.50 ; -0.44)
Paritet 4	-1.02 (-1.89 ; - 0.13)	-1.21 (-2.05 ; -0.37)

Reference = Individer som ikke har været eksponeret for vestimulation under fødsel

Justeret for køn, fødselsår, mors alder, mors uddannelse, mors paritet, gestationsalder i uger, præeklampsi, diabetes mellitus, intrauterine vækst

Styrker og svagheder

Styrker

- Real life data
- Data fra to lande
 - Enslydende resultater trods forskellig brug af syntetisk oxytocin

Svagheder

- Ingen information om oxytocin dosis
- ADHD og ASD
 - Ingen data om ADHD –medicin før 1999 i Finland
 - Ingen information om migration i Finland
- hyperactivity/inattention
 - Attrition bias (BSIG)
 - 38% og 50 % deltog ikke ved 7 og 11års follow-up, respektivt
 - Ingen information om lærer-rapporteret hyperactivity/inattention
- Kognitiv svækkelse
 - Ingen differentiering af kejsersnit (planlagt/akut)

Konklusion

Konsistente resultater

- ADHD
 - Ingen forøget risiko
 - Ingen forskel i mean score på hyperactivity/inattention skala
- ASD
 - Ingen forøget risiko
- Kognitiv svækkelse
 - Ingen forskel i mean score på Børge Priens Prøve





Tak for jeres opmærksomhed!

Bevillinger:



GANGSTEDFONDEN

Aase og Ejnar Danielsens Fond



Forside:

Ida Damgaard Kragh, cand.it

Pictures: Colourbox