

# Lääkehoito ja raskaus -hanke: Epämuodostumat

Annukka Ritvanen  
Miia Artama  
Tiina Sevón

Stakes

# Talidomidi 1958-1962 → tänään

- Talidomidi otettiin käyttöön unilääkkeenä Länsi-Saksassa 1957 - levisi moniin maihin
- Pidettiin erittäin turvallisena raskauspahoinvointiin, 3-8 rvk
- 1961 Lenz / McBride - talidomidi syynä epätavallisiin raaja-poikkeavuuksiin (fokomelia) ja muihin liitännäisepämuodostumiin
- Tuhansia lapsia vaurioitui eri puolilla maailmaa
- Suomessa kaikkiaan arviolta 50 lasta / sikiötä vaurioitui  
23 lapsella tyypilliset vammat  
9 + 1 sai korvausta (11)
- Tänään talidomidia käytetään moniin sairauksiin, mm lepraan
- Talidomidilapsia syntyy edelleen, mm Brasiliassa, Meksikossa
- Talidomidiembryopatiassa monenlaisia epämuodostumia ja oireita

# Sikiövaurioiden ilmeneminen

- **Sikiön kuolema**
  - spontaani keskenmeno
  - kuolleenä syntynyt
- **Epämuodostuma**
  - alkionkehityksen aikainen, varhainen häiriö
  - elinten muodostumisen aikainen häiriö
- **Kasvuhäiriö**
  - raskauden aikainen
  - syntymän jälkeinen
- **Myöhemmät toiminnalliset häiriöt**

# Epämuodostuma

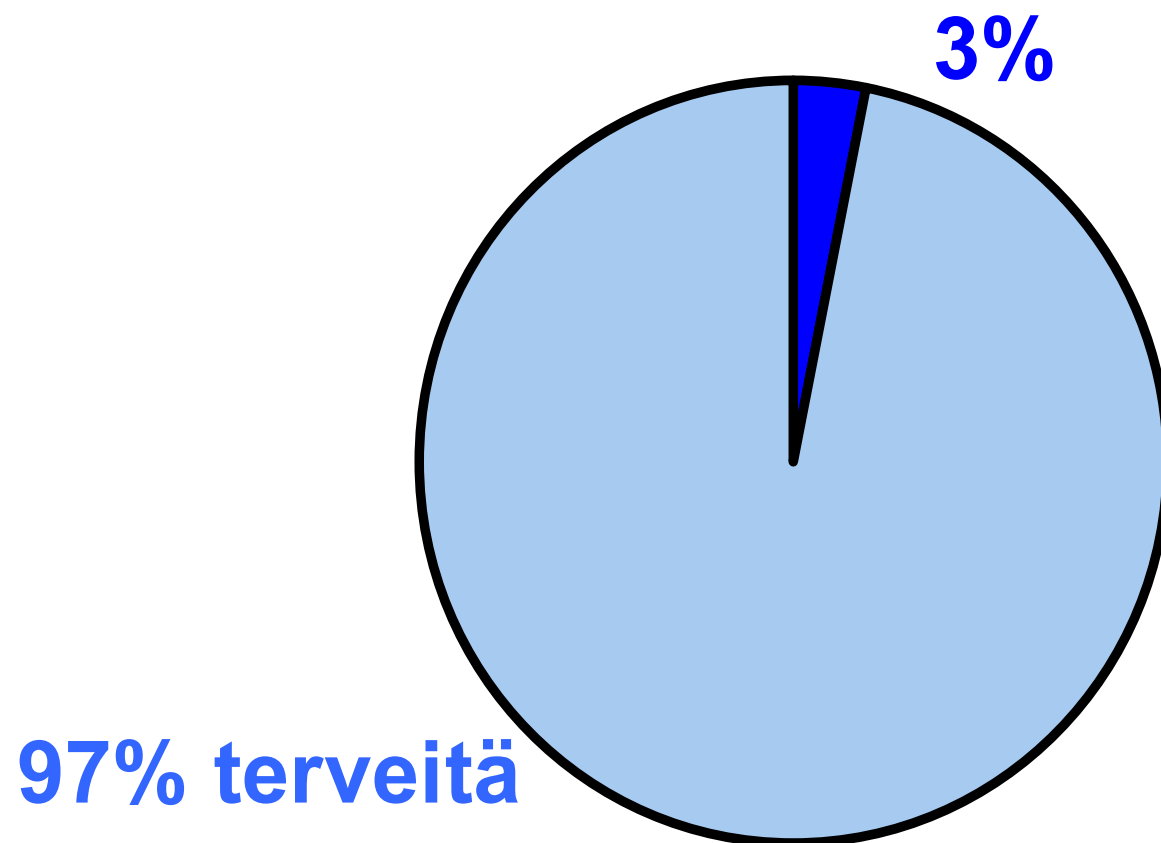
## Epämuodostumalla tarkoitetaan

- **synnynnäisiä rakenteellisia poikkeavuuksia** (congenital structural anomaly)
- **synnynnäisiä kromosomipoikkeavuuksia**
- missbildning, Misbildung

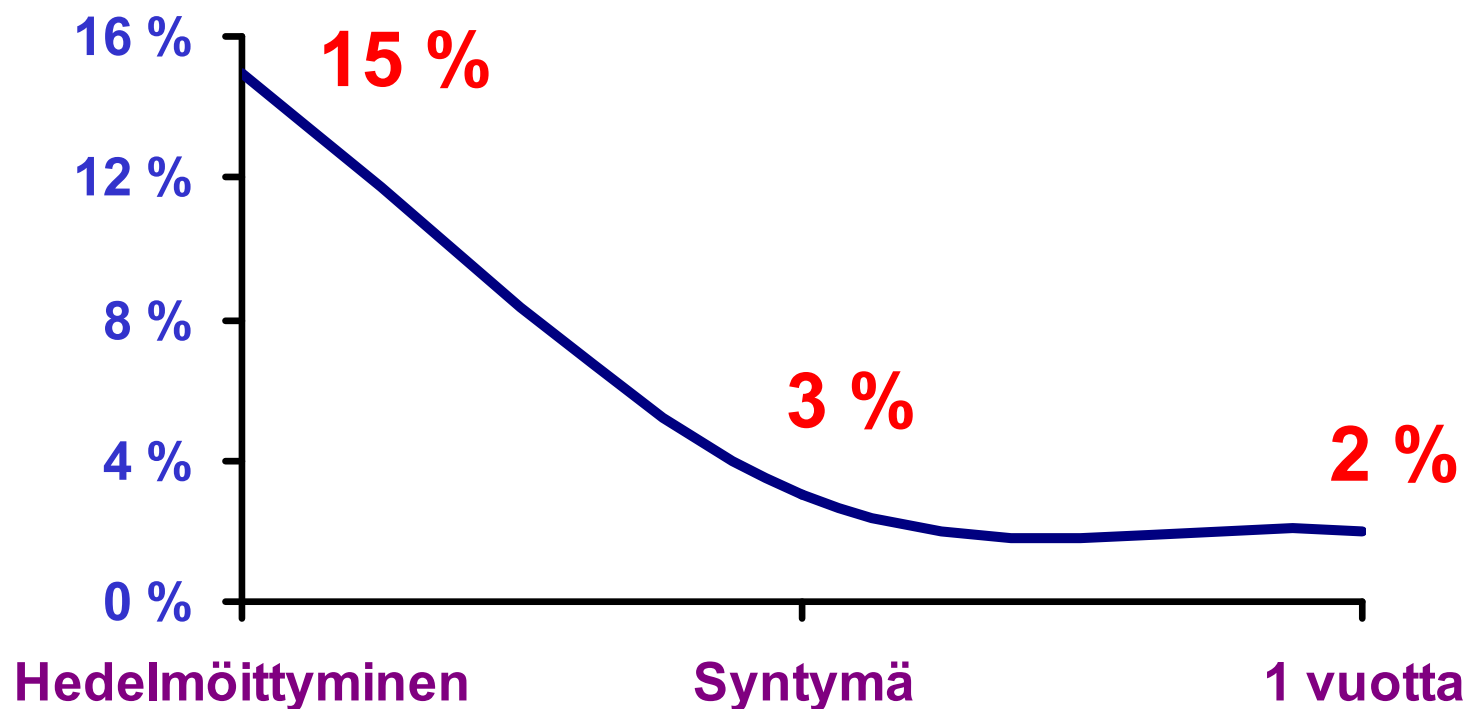
## Muita epämuodostumanimityksiä

- **Synnynnäinen poikkeavuus** (birth defect, congenital abnormality)
- **Malformaatio** (malformation)
- **Synnynnäinen anomalia** (congenital anomaly)
- **Kehityshäiriö** (developmental defect)

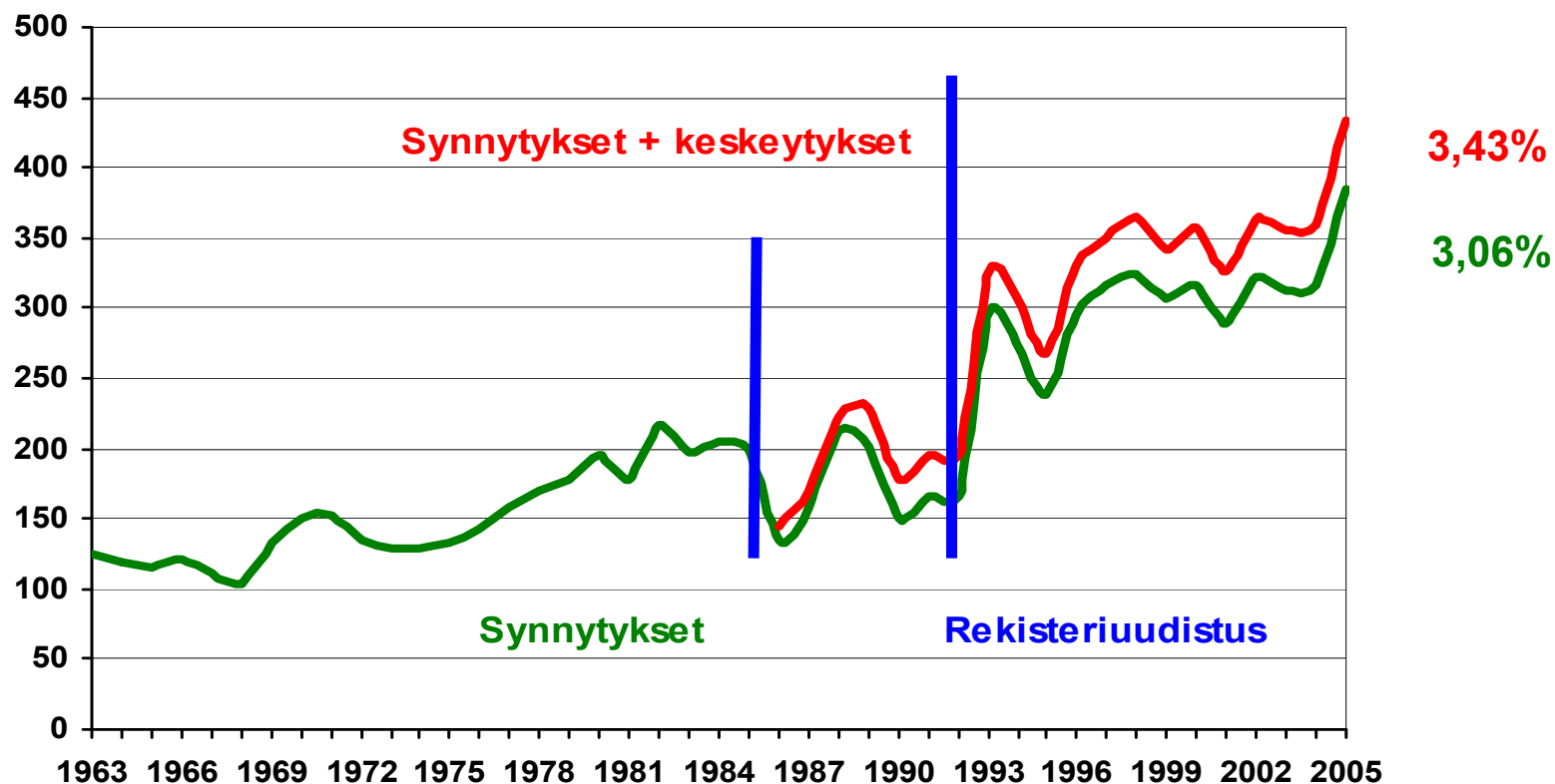
## Epämuodostumien määrä vastasyntyneillä



# Epämuodostumien esiintyminen



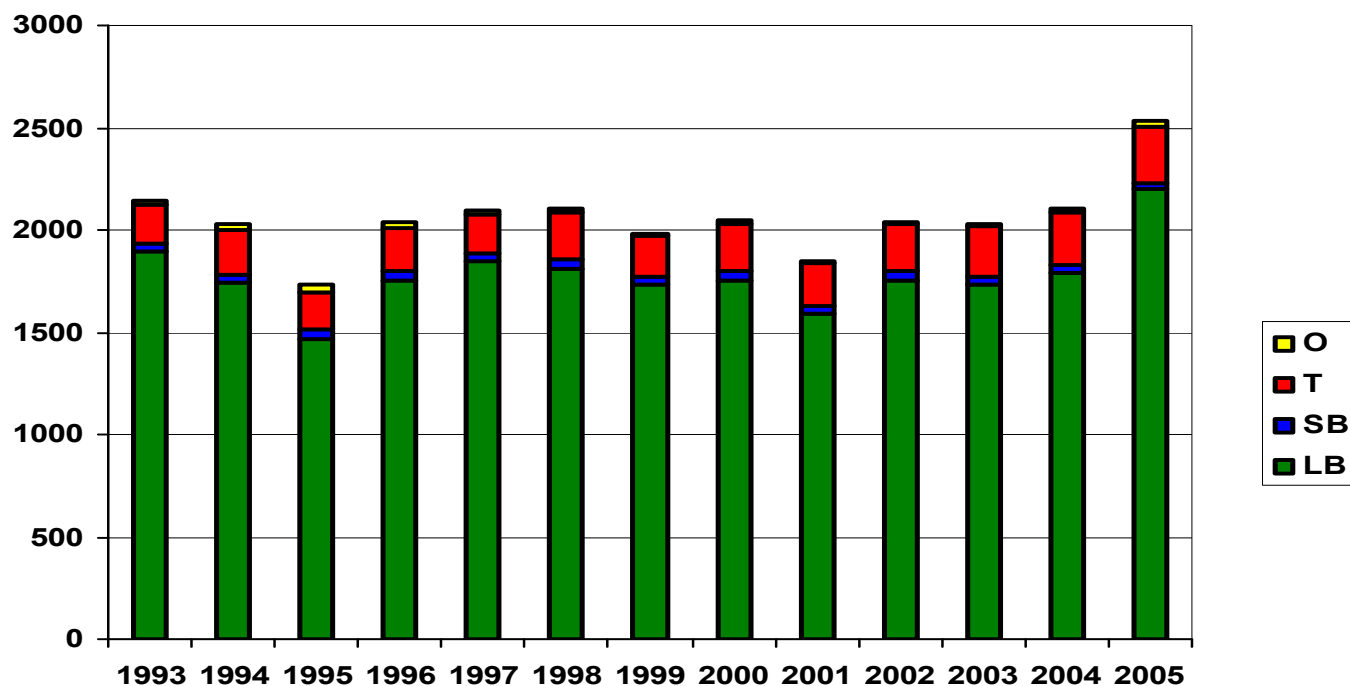
# Epämuodostumatapauksien esiintyvyys (1/10000) 1963-2005 Suomessa



# Epämuodostumatapaukset

(merkittävät)

## 1993-2005 Suomessa



LB= elävänä syntynyt, SB= kuolleena syntynyt, T= sikiöperusteella tehty raskauden keskeyttäminen, O= muut

# Kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien esiintyvyys (%)

Suomessa

Epämuodostumatapauksia 3 % → 1700-1800 vs /v

Moniepämuodostumia 1 % → 600 vs /v

Kromosomipoikkeavuuksia 0,6 % → 400 vs /v  
→ merkittäviä 250

vs /v

v=vuosi, vs=vastasyntynyt

# Sikiön kehityksen vaiheet <sup>(1)</sup>

## Alkion kehitys (Blastogeneesi)

1.-3. sikiöviikko 

implantaatiovaihe  
(alkio kiinnittyy kohdunseinään)

\* ei herkkä ulkoisille tekijöille

\* vaurioituessaan alkio yleensä **kuolee**

tai

syntyä **vaikeita**

**(moni)epämuodostumia**

# Sikiön kehityksen vaiheet (2)

## Elinten muodostuminen (Organogeneesi)

### 4.-8. sikiöviikko

- \* herkkä ulkoisille tekijöille
- \* kullakin elimellä oma erityisen herkkä kehitysvaiheensa
- \* epämuodostumia

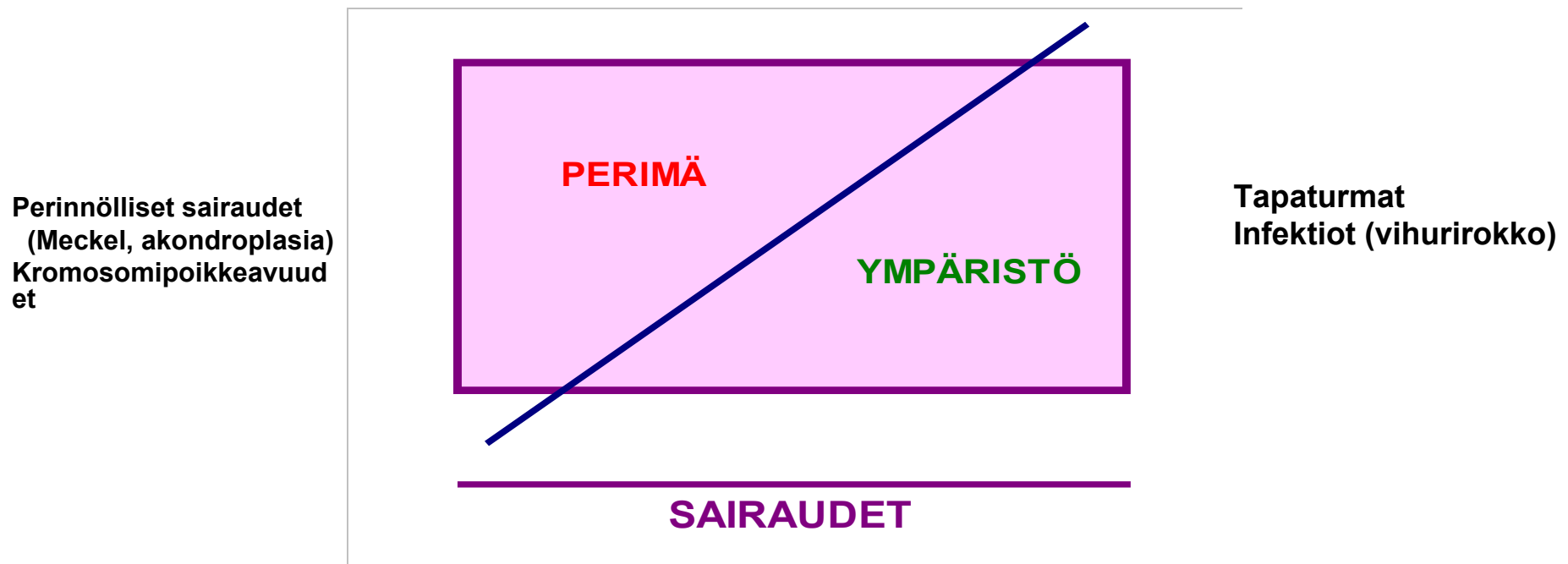
# Sikiön kehityksen vaiheet <sup>(3)</sup>

## Sikiön kehitys (Fetogeneesi)

### 9. sikiöviikko - syntymä

- \* kasvu ja kypsyminen
- \* herkkyys ulkoisille tekijöille vähenee
- \* vaurioituessa **toiminnallisia häiriöitä ja / tai ulkonäköön liittyviä pikku poikkeavuuksia** (dysmorfiaa)

# Epämuodostumien syyt (1)



# Epämuodostumien syyt

## Perimä

20-30 %

Monogeeniset

Kromosomiviat

3-5 %

Multifaktoriaaliset

20 %

## Ulkoiset tekijät

10 %

Kemialliset

4-5 %

lääkkeet, alkoholi, ympäristökemikaalit  
vitamiinipuutokset

Fysikaaliset

1 %

säteily, traumat, kohdunpoikkeavuudet

Infektiot

2-3 %

vihurirokko, vesirokko, CMV

Äidin sairaudet

1-2 % diabetes, aineenvaihduntataudit, hypotyreoosi

## Tuntemattomat syyt

60-70 %

# Sikiövaurion syntyyn vaikuttavat häiriön / teratogeenin

- **laatu**
- **annos**
- **altistumisajankohta**
- **altistumisen kesto**
- **äidin geneettinen alttius**
- **sikiön geneettinen alttius**

# Altistumiset ja epämuodostumat Suomessa

## ● Etanoli

- 2-4 % vastasyntyneistä on altistunut alkoholille raskauden aikana
- FAS/FAE ilmoitetaan 8,2 / vuosi = 7-10%? todellisesta määrästä

## ● Tupakka (14-15 % vastasyntyneistä), huumeet (?)

## ● Foolihaponpuute (?)

## ● Lääkkeiden seurausta vain pieni osa

## ● Ympäristökemikaalit

FAS= fetal alcohol syndrome, FAE= fetal alcohol effects

## Lääkkeet ja raskaus Suomessa

- **49 %** synnyttäjistä käyttää vähintään yhtä reseptilääkettä raskauden aikana
- **22 %** synnyttäjistä käyttää vähintään yhtä reseptilääkettä 1. trimesterin aikana
- **10 %** käyttää vähintään  $\geq 3$  eri reseptilääkettä

Malm et al, 2003

# Lääkkeet ja teratogeenisyys

- Harvan lääkkeen tiedetään olevan teratogeeninen
- Harvasta lääkkeestä riittävästi tutkittua tietoa riskin luotettavaa arviointia varten
- kohorttitutkimukset, tapaus-verrokkitutkimukset, yksittäiset tapausselostukset, eläinkokeet
- ei pitkäaikaisseurantoja, yhteisvaikutukset?, uudet lääkkeet?
- Lievä teratogeenisyys?

# Epämuodostumat Lääke ja raskaus -hankkeessa

- elävänä ja kuolleena syntyneet lapset ja sikiöperusteella tehdyt raskauden keskeyttämiset
- **vähintään 1 merkittävä epämuodostuma**
- kaikki EM, diagnosoiryhmittäin, tietyt vaikeat epämuodostumat
- kaikki lääkkeet, ATC-1, ATC-3 -luokittain
- ATC-luokkien lukumäärä
- sikiölle haitallisiksi todetut lääkkeet (FASS)
- äidin krooninen sairaus
  
- **Vakiointi: äidin ikä synnytys/keskeyttämispäivänä, pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä ja muiden lääkkeiden käyttö**

# Raskaudenaikaiset lääkkeet ja epämuodostumat (syntyneet lapset + sikiöt), 1996-2001 (1)

Lääkkeelle altistuneet lapset / sikiöt			Lääkkeelle altistumattomat lapset / sikiöt			Vakioimaton (95% CI)	Vakioitu 1 OR (95% CI)
N	≥ 1 epämuodostuma		N	≥ 1 epämuodostuma			
	Lukumäärä N	Esiintyvyys 1/10000		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1/10000		
103033	3815	370,3	245956	7964	323,8	1,13 (1,10-1,19)	1,13 (1,09-1,18)

Altistuneet: Äiti on ostanut ainakin yhtä Kelan korvaamaa lääkettä raskauden ensimmäisen kolmanneksen tai sitä edeltävän kuukauden aikana.

Altistumattomat: Äiti ei ole ostanut yhtään Kelan korvaamaa lääkettä raskauden ensimmäisen kolmanneksen tai sitä edeltävän kuukauden aikana.

<sup>1</sup> Vakioitu äidin ikä synnytys- / keskeyttämispäivänä ja pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä

# Raskaudenaikaiset lääkkeet lääkeryhmittäin (ATC-1) epämuodostumat (syntyneet lapset ja sikiöt) 1996-2001

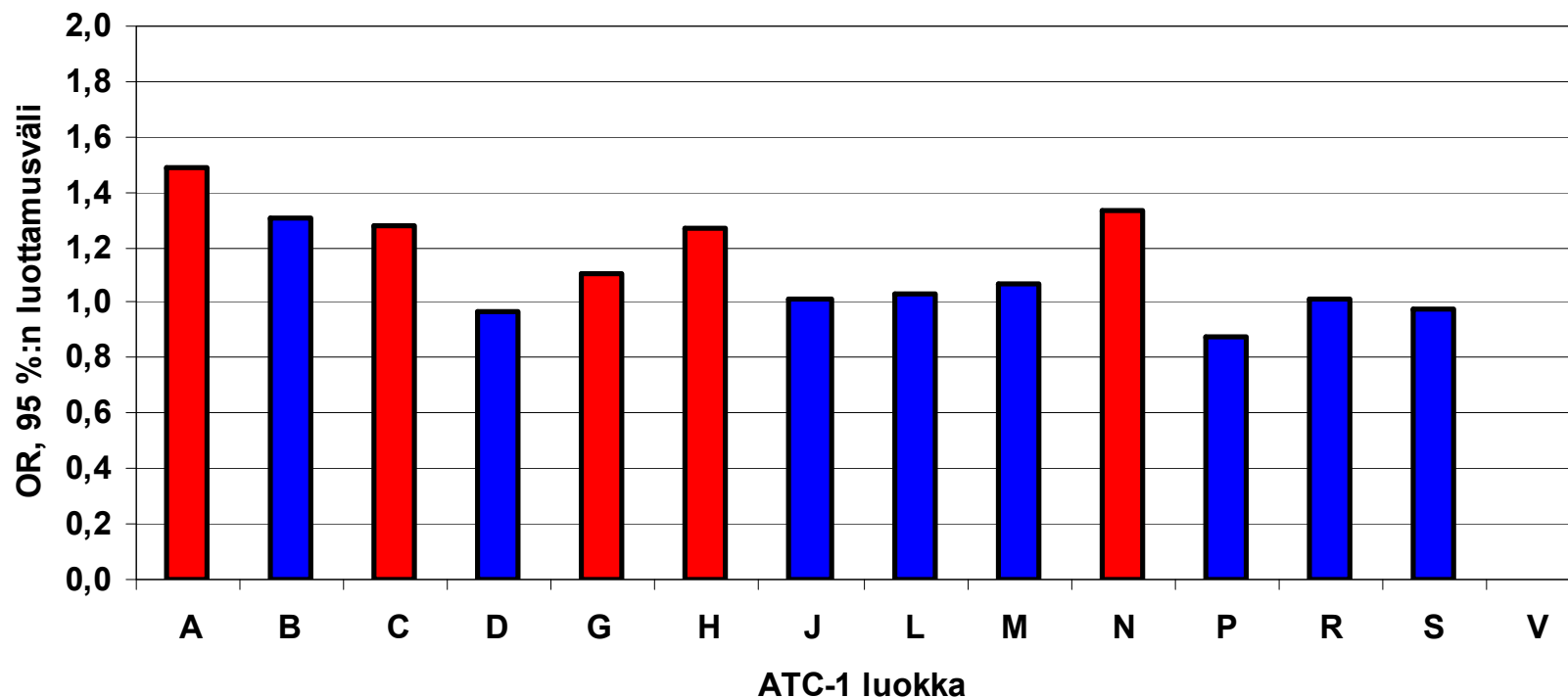
ATC-luokka	Lääkkeelle altistuneet lapset / sikiöt			Lääkkeelle altistumattomat lapset / sikiöt			Vakioitu 1 OR (95% CI)
	N	≥ 1 epämuodostuma		N	≥ 1 epämuodostuma		
		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1/10000		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1/10000	
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	6 524	335	513,5	342 465	11 444	334,2	1,49 (1,33-1,67)
B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	844	40	473,9	348 145	11 739	337,2	1,31 (0,95-1,80)
C CARDIOVASCULAR SYSTEM	3 402	161	473,3	345 587	11 618	336,2	1,27 (1,09-1,50)
D DERMATOLOGICALS	9 835	334	339,6	339 154	11 445	337,5	0,97 (0,87-1,09)
G GENITOURINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	24 292	954	392,7	324 697	10 825	333,4	1,11 (1,04-1,19)
H SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES	6 546	308	470,5	342 443	11 471	335,4	1,27 (1,13-1,43)
J GENERAL ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	47 956	1 687	351,8	301 033	10 092	335,2	1,01 (0,96-1,07)
L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	2 813	113	401,7	346 176	11 666	337,0	1,03 (0,85-1,25)
M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	12 393	464	374,4	336 596	11 315	336,2	1,07 (0,97-1,17)
N NERVOUS SYSTEM	8 524	394	462,2	340 465	11 385	334,4	1,33 (1,20-1,48)
P ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS	1 628	51	313,3	347 361	11 728	337,6	0,88 (0,66-1,16)
R RESPIRATORY SYSTEM	24 689	893	361,7	324 300	10 886	335,7	1,02 (0,95-1,09)
S SENSORY ORGANS	3 281	115	350,5	345 708	11 664	337,4	0,98 (0,81-1,18)
V VARIOUS	13	0	0	348 976	11 779	337,5	-(-)

Altistuneet: Äiti on ostanut ainakin yhtä tarkasteltavaan ryhmään kuuluvaa Kelan korvaamaa lääketta raskauden ensimmäisen kolmanneksen tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Äiti on voinut ostaa myös muihin lääkeryhmiin kuuluvia lääkkeitä altistusjakson aikana.

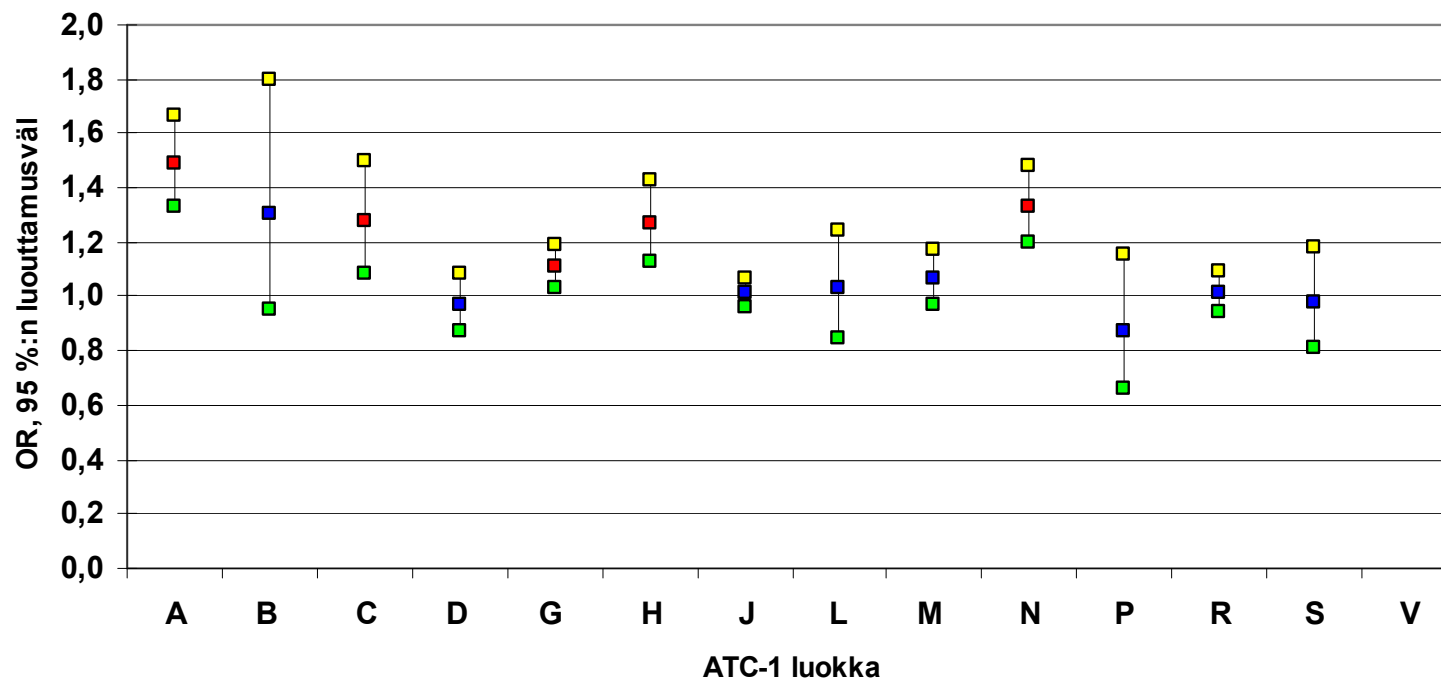
Altistumattomat: Äiti ei ole ostanut tarkasteltavaan ryhmään kuuluvaa Kelan korvaamaa lääketta raskauden ensimmäisen kolmanneksen tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Äiti on voinut ostaa muihin lääkeryhmiin kuuluvia lääkkeitä altistusjakson aikana.

<sup>1</sup> Vakioitu: äidin ikä synnytyks- / keskeyttämispäivänä, pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä ja muu lääkkeidenkäyttö.

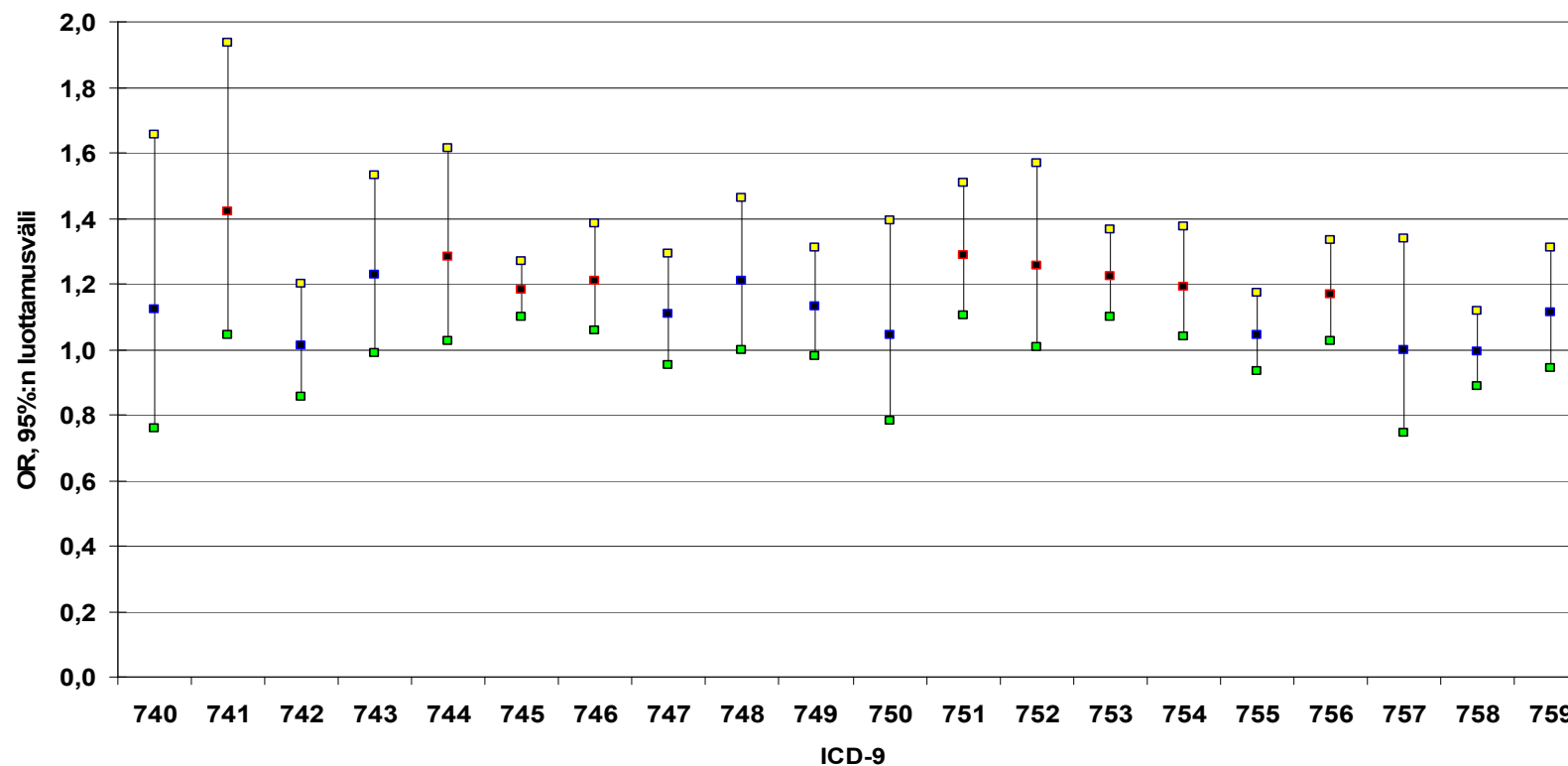
# Raskaudenaikaiset lääkkeet lääkeryhmittäin (ATC-1) ja epämuodostumat (syntyneet lapset + sikiöt), 1996-2001 (2)



# Raskaudenaikaiset lääkkeet lääkeryhmittäin (ATC-1) ja epämuodostumat (syntyneet lapset + sikiöt), 1996-2001 (3)



# Raskaudenaikaiset lääkkeet ja epämuodostumat (syntyneet lapset ja sikiöt) diagnoosiryhmittäin (ICD-9) 1996-2001



# Raskauden aikana käytettyjen lääkkeiden (ATC-luokkien) lukumäärä ja epämuodostumat (syntyneet lapset ja sikiöt) 1996-2001

Lääkkeet	Lapset ja sikiöt			
	N	≥ 1 epämuodostuma		Vakioimaton OR (95% CI)
		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1 / 10 000	
ATC-1 luokkien lkm				
0	245 956	7 964	324	vertailuryhmä
1	65 750	2 340	356	1,10 (1,05-1,16)
2	27 871	1 085	389	1,21 (1,14-1,29)
≥ 3	9 412	390	414	1,29 (1,17-1,43)
ATC-3 luokkien lkm				
0	245 956	7 964	324	vertailuryhmä
1	56 279	1 974	351	1,09 (1,03-1,14)
2	26 436	1 015	384	1,19 (1,12-1,28)
≥ 3	20 318	826	407	1,27 (1,18-1,36)

# Sikiölle haitallisiksi luokitellut lääkkeet (FASS) ja epämuodostumat (syntyneet lapset ja sikiöt) 1996-2001

FASS-luokka	Altistuneet lapset ja sikiöt			
	N	≥1 epämuodostuma		Vakioitu 1 OR (95% CI)
		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1 / 10 000	
Selvästi haitallinen	14 523	622	428	1,21 (1,12-1,32)
Ei selvästi haitallista	334 466	11 157	334	1
Selvästi tai mahdollisesti haitallinen	58 741	2 224	379	1,12 (1,07-1,18)
Ei selvästi tai mahdollisesti haitallista	290 248	9 555	329	1

<sup>1</sup> Äidin ikä synnytys- / keskeyttämispäivänä ja pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä.

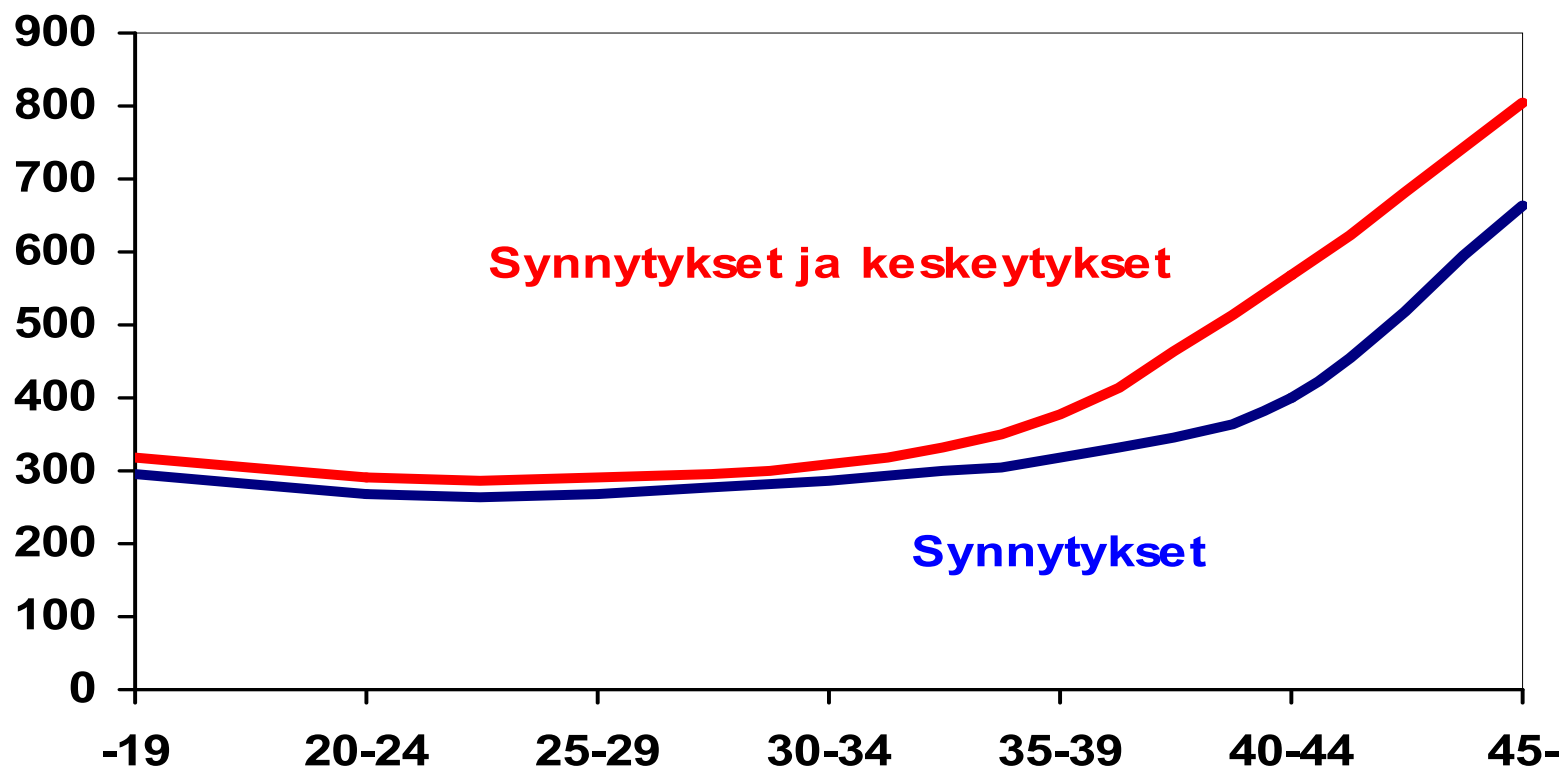
# Äidin krooninen sairaus ja epämuodostumat (syntyneet lapset ja sikiöt) 1996-2001

	Äidin krooniselle sairaudelle altistuneet lapset ja sikiöt			Äidin krooniselle sairaudelle altistumattomat lapset ja sikiöt			Vakioitu <sup>1</sup> OR (95% CI)
	N	≥1 epämuodostuma		N	≥1 epämuodostuma		
		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1 / 10 000		Lukumäärä N	Esiintyvyys 1 / 10 000	
Mikä tahansa äidin krooninen sairaus (Kelan mukaan)	21 098	922	437	327 891	10 857	331,1	1,31 (1,22-1,40)

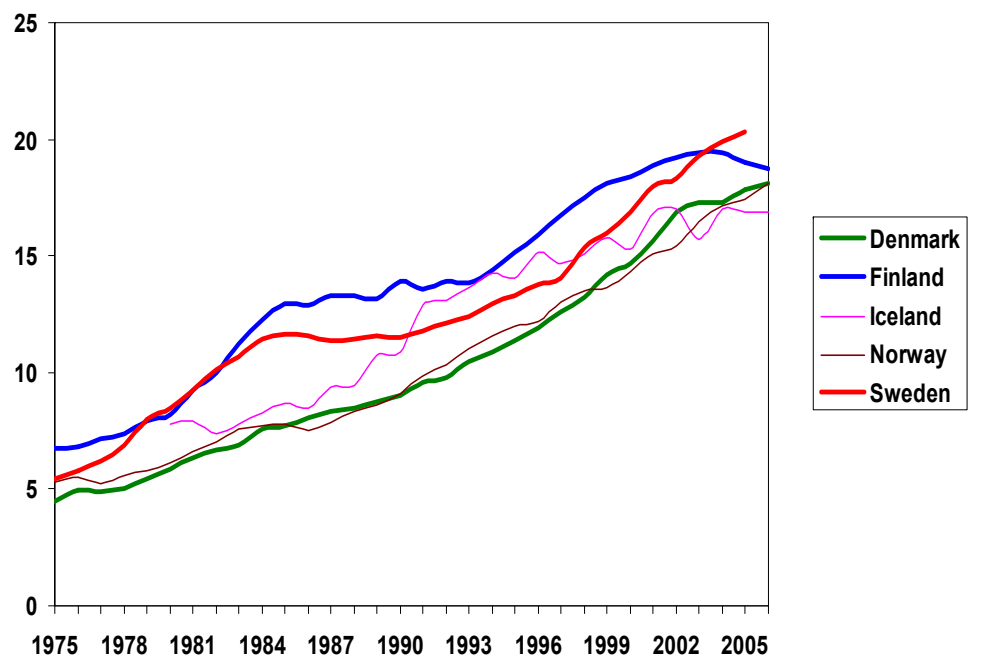
<sup>1</sup> Vakioitu: äidin ikä synnytys- / keskeyttämispäivänä ja pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä.

- 6 %:lla raskaana olevista oli oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin eli krooninen sairaus
- tavallisista taudeista diabetekseen, epilepsiaan, krooniseen verenpainetautiin ja reumaan liittyi kohonnutta riskiä epämuodostumiin

# Epämuodostumatapauksien esiintyvyys (1/10000) äidin iän mukaan 1993-2001



## 35 vuotta täyttäneiden synnyttäjien osuus (%) Pohjoismaissa 1975-2006



- Pohjoismaissa  $\geq 35$  v synnyttäjien osuus on kasvanut jatkuvasti viimeisten 30 v aikana