

Bakgrund och forskningsmetodik

Uppkomst av en fosterskada

En fosterskada uppstår genom en avvikelse i den normala fosterutvecklingen. Denna styrs i stor utsträckning av den genetiska informationen i det befruktade ägget, men yttre faktorer, till exempel läkemedel, kan rubba en utveckling, som annars skulle ha förlöpt normalt. Om den genetiska informationen är felaktig i ägget, kan utvecklingen störas eller fostret kan göras mera känsligt för yttre störningar.

Grovt räknat brukar man säga att 10 procent av alla fosterskador orsakas av rent genetiska faktorer, 10 procent av kromosomala avvikelser och 5 procent av enbart yttre faktorer. De återstående 75 procenten anses ha en multifaktoriell bakgrund, där såväl genetiska som yttre faktorer kan spela en roll. Läkemedel kan antingen utgöra en dominerande skadefaktor vid uppkomsten av missbildningar (till exempel talidomid, isotretinoin) eller utgöra en komponent i en multifaktoriell bakgrund och innebära en riskökning, ofta måttlig.

Man brukar skilja mellan två processer: mutagena och teratogena. De förra innebär en förändring av gener eller kromosomer och för att leda till en fosterskada skall de i regel utöva sin effekt före befruktningen hos endera av föräldrarna, teoretiskt sett till och med kanske lång tid före.

Teratogena effekter sker under fosterutvecklingen, via modern. Det är alltså de exponeringar, som kvinnan är utsatt för, som är av intresse.

Ibland ställs i detta sammanhang frågan, om fostret kan påverkas av de exponeringar som mannen är utsatt för. Som regel kan man dock bortse från denna möjlighet. Det finns två tänkbara vägar genom vilka en manlig exponering skulle kunna påverka fostret: att kvinnan påverkas via mannen ("carry home exposure", passiv rökning) eller att tillräckliga mängder av t ex ett läkemedel förs över med semen. Även om det senare är teoretiskt möjligt behöver man i regel inte räkna med att detta skall kunna ske.

Fostrets känslighet varierar under olika perioder av utvecklingen. Från befruktningen och cirka två veckor framåt (d v s vecka 4 efter sista mens) behöver man i praktiken inte räkna med att någon bestående fosterskada skall uppstå. Antingen dör fostret och stöts ut eller utvecklas det normalt.

Under den första trimestern (t o m vecka 12 efter sista mens) föreligger störst risk för missbildningar. Varje missbildningstyp har i princip en "känslig period" men alltför strikt skall man inte förlita sig på ett sådant tidsschema. Det är dock till exempel högst otroligt, att ett ryggmärgsbråck skall kunna uppstå efter 5:e veckan efter sista mens, eftersom neuralröret då är slutet. I princip kan däremot en missbildning uppstå innan ännu morfogenesen av strukturen startat.

En skada på ett foster kan ge helt olika resultat. De viktigaste är sammanfattade i tabell 1.

Tabell 1. Några tänkbara resultat av en fosterskada.

- Tidig fosterdöd - missfall/spontanabort. Den övre tidsgränsen går vid 28 fullbordade graviditetsveckor (räknade från sista mens).
- Födelse av dött barn (dödföddhet) eller av barn, som dör efter förlossningen.
- Missbildning av olika svårighetsgrad.
- Påverkan av fostrets tillväxt, mätt som födelsevikt relaterat till graviditetstid.
- Påverkan på hjärnutvecklingen med mental retardation eller annan hjärnpåverkan (t ex ADHD) som följd.
- Påverkan på det nyfödda barnet av läkemedlets farmakologiska effekter.
- Ökad risk för barncancer.
- Ökad risk för sjukdom senare i livet.

En del effekter visar sig således först efter nyföddhetsperioden. Det bör understrykas att missbildningsbegreppet är mycket vittomfattande, från bagatellartade avvikelser till tillstånd, som inte är förenliga med liv.

Hur uppstår en misstanke om fosterskadlig effekt?

Det finns olika möjligheter att försöka identifiera tänkbara risker för fosterskada vid läkemedelsanvändning under graviditet.

Toxikologiska eller **farmakologiska** effekter hos ett läkemedel kan göra, att man kan misstänka en fosterskadlig effekt. Ett klassiskt exempel är ämnen med cytotoxisk effekt, som bör kunna skada de snabbväxande cellerna i ett foster.

Andra exempel är androgena substanser, som bör kunna störa den normala kvinnliga könsutvecklingen, och antiandrogena substanser, som bör kunna skada den manliga könsutvecklingen. Det är dock inte sagt att dessa skadliga effekter utövas vid de doseringar, som används i ett speciellt fall.

Djurexperimentella studier kan ibland väcka misstankar om en fosterskadlig effekt också hos människa, särskilt om teratogena effekter har iakttagits hos flera arter och i doseringar, som inte är toxiska för moderorganismen.

Idag testas alla nya läkemedel i omfattande djurteratologiska försök - det är tveksamt om dessa med säkerhet kan avslöja alla humanteratogena läkemedel och man kan absolut inte förlita sig på att negativa djurförsök utesluter en skadlig effekt hos människa. Å andra sidan ses ibland effekter i djurförsöken, vilkas relevans för människa är oklara.

Den kliniska observationen av ett samband mellan användning av ett visst läkemedel och uppkomst av en fosterskada är betydelsefull. Några av de starkast kända fosterskadliga faktorerna har upptäckts på detta sätt – till exempel sambandet mellan rubella hos modern och kongenital katarakt hos barnet samt sambandet mellan användning av talidomid och uppkomsten av grava extremitetsmissbildningar. För att sådana observationer skall kunna göras krävs i regel mycket starka samband och oftast att resultatet är en annars ovanlig skada.

Av enstaka observationer över att en kvinna använt ett läkemedel och fött ett skadat barn kan givetvis inga slutsatser dras men det är viktigt att sådana observationer rapporteras till behörig myndighet som en misstänkt biverkning. Detsamma gäller om en smärre anhopning av skadefall ("cluster") noterats. Om

samma konstellation av ett kanske ovanligt läkemedel och en viss missbildning flera gånger dyker upp kan detta utgöra incitament för en riktad undersökning.

Epidemiologi: En misstanke om fosterskada kan uppstå på någon av ovan nämnda vägar. För att bekräfta eller förkasta en sådan misstanke, måste oberoende epidemiologiska studier göras.

Även utan en specifik misstanke kan epidemiologiska studier leda fram till observerade samband. Man kan betrakta sådana studier som "fishing parties" där man använder epidemiologisk metodik för att hitta en misstänkt risk, som sedan i regel måste bekräftas eller förkastas genom oberoende studier.

Epidemiologisk metodik

Principen för den epidemiologiska studien är att undersöka om

- utfallet (t ex barn med en viss missbildning) säkerställt oftare exponerats för en viss faktor (exempelvis ett läkemedel) än vad man skulle förvänta med ledning av exponeringsfrekvensen bland alla gravida i befolkningen.
- fosterskada uppstår oftare efter en speciell exponering än bland alla födda barn.

Fall-kontrollstudier

I vissa sammanhang har man kunskap om exponeringsfrekvensen i hela populationen – t ex i forskningsprojekt, där man registrerat läkemedelsanvändning bland alla gravida kvinnor inom en viss befolkning [1].

I de flesta sammanhang finns inte sådan fullständig information. Man kan då försöka skatta användningen genom att ta ett stickprov av "kontroller" som skall vara representativa för populationen och jämföra "fallen" (det vill säga de kvinnor som fött skadade barn) med kontrollerna - en fall-kontrollstudie. Detta är en vanlig metodik, när inga populationsdata finns.

Den statistiska styrkan i studien är ofta tillräcklig om man till varje fall väljer två-tre kontroller. Problemet är att få exponeringsdata, som inte är påverkade av graviditetsutfallet. Endast i undantagsfall har man i sådana studier använt exponeringsuppgifter, som grundat sig på data som insamlats innan man känt graviditetsutfallet. I regel har man fått exponeringsdata genom att efter förlossningen fråga ut kvinnor, som fött missbildade barn, och kvinnor, som fött normala barn, om vilka läkemedel, som använts i tidig graviditet. Kvinnorna blir alltså intervjuade minst sju-åtta månader, ibland årtal efter det att läkemedlen använts [2].

En betydande risk finns för att uppgifterna om läkemedelsanvändning färgas av graviditetsutfallet. Föräldrar, som fått ett missbildat barn, är mera benägna att forska i sitt minne efter händelser som kan förklara olyckan än föräldrar, som fått ett normalt barn. Detta fenomen brukar kallas "recall bias".

I vissa missbildningsregister i världen samlas denna information genom rutinmässig utfrågning av mödrar till alla missbildade barn och mödrar till kontrollbarn (t ex nästa födda normala barn av samma kön som "fallet") [3]. Här kan också tillkomma en "interviewer bias", eftersom intervjuaren kanske mer enträget penetrerar anamnesen om en missbildning föreligger än när en kontrollmoder intervjuas.

Dessa svagheter gör att man alltid måste räkna med en överskattning av riskerna som framkommer vid fall-kontrollstudier, särskilt när det gäller vanliga och i regel som oskyldiga betraktade läkemedel av typ salicylat.

Kohortstudier

En annan möjlighet är så kallade kohortstudier. Då studeras istället utfallet av graviditeter, där viss exponering skett (t ex användning av ett läkemedel). Närvaron av fosterskador registreras och jämförs med ett förväntat värde. Det förväntade värdet tas ibland från studier av hela populationer, bland annat från missbildningsregister.

Det är mycket viktigt, att uppspårandet av missbildningar sker på samma sätt bland den exponerade kohortens barn och i jämförelsematerialet. Ibland jämförs utfallet i den exponerade kohorten med utfallet i en annan kohort, där ingen exponering för den studerade faktorn skett. Svårigheterna ligger ofta i att definiera den exponerade kohorten. Ibland har detta skett genom att utgå från kvinnor med viss sjukdom, till exempel epilepsi [5] eller manodepressiv sjukdom [6], ibland genom användning av register över läkemedelsförskrivning eller –utköp [7].

En speciell grupp av kohortstudier baseras på frågor till så kallade "teratology information services" (TIS), som följer upp graviditeter som redan under graviditeten identifierats som exponerade för ett visst läkemedel. Arbetet sker ofta i samarbete mellan flera TIS-organisationer [8]. Kohorter kan även definieras genom läkemedelsföretagens graviditetsregister [9].

En svårighet med kohortstudier är att de ofta är begränsade i storlek och därför har en låg statistisk styrka när det gäller att påvisa effekter på relativt ovanliga händelser, exempelvis speciella missbildningar. En annan svårighet är att det ofta är svårt att identifiera graviditetsutfallet på ett adekvat sätt. I gengäld är ofta exponeringsuppgifterna relativt exakta när det gäller tidpunkt och dosering, särskilt i studierna från TIS.

Val av studieteknik

Om man avser att studera en speciell frågeställning, t ex ett förmodat samband mellan användning av ett visst läkemedel och uppkomst av en viss missbildning, är de två teknikerna ungefär jämförbara.

Fall-kontrolltekniken är speciellt lämpad om det studerade läkemedlet är en väsentlig orsak till missbildningen, kohorttekniken om risken för missbildningen är relativt hög efter exponeringen ifråga. Det kan exempelvis vara svårt att påvisa ett samband mellan exponering för fenytoin och uppkomst av kluven läpp eller gom i en fall-kontrollstudie om den inte är mycket stor. Sambandet kan dock relativt lätt påvisas i en kohortstudie av rimlig storlek.

Om information finns om läkemedelsanvändning och graviditetsutfall för en hel population, kan givetvis båda metoderna användas med samma resultat. I det svenska Medicinska Födelseregistret finns denna typ av information sedan 1995. Det spelar då ingen roll om man jämför missbildningsfrekvensen hos exponerade och oexponerade barn eller exponeringsfrekvensen hos missbildade eller icke-missbildade barn, för att studera sambandet mellan användning av ett visst läkemedel och födsel av ett barn med viss missbildning.

Om man inte har en specifik frågeställning utan mer är ute för att leta efter misstänkta samband, kommer fall-kontroll- och kohortteknikerna att skilja sig åt. Vid fall-kontrollstudien utgår man från ett visst utfall, t ex en speciell missbildning, och kan studera ett stort antal olika exponeringar, bland annat användning av olika läkemedel. I kohort-studien utgår man från en speciell exponering (t ex ett visst läkemedel) men kan i gengäld studera många olika fosterskador. Vid användning av populationsdata kan såväl många olika exponeringar som många olika missbildningar samtidigt studeras.

Tolkning av resultaten

Ett väsentligt problem kan uppstå i tydningen av data. När en a priori-hypotes saknas och flera kombinationer av exponeringsutfall studeras, så kan skenbara samband uppstå genom en slump.

I vanliga fall säger man, att ett samband är "statistiskt signifikant" om det bara inträffar av en slump 1 gång på 20. Detta innebär, att om man studerar 20 olika samband, är det helt rimligt att ett eller till och med ett par kan uppnå "statistisk signifikans" rent slumpmässigt.

Detta fenomen, så kallad multipel testing, måste alltid hållas i minnet och innebär, att man aldrig kan dra slutsatsen om kausalsamband från ett iakttaget samband, även om det är "statistiskt signifikant". Endast genom att upprepa studien på ett nytt material (och då med en definierad a priori hypotes) kan man bekräfta eller förkasta sambandet.

Sådant nytt material kan ibland skaffas fram från en helt oberoende källa, ibland kan den enda möjligheten vara att få fram oberoende data genom fortsatt observation. Så är fallet med det svenska Medicinska Födelseregistret. I och med det stora antalet studerade läkemedel och olika typer av missbildningar som kan uppstå, så finns ett mycket stort antal samband som kan testas. Ett betydande antal sådana samband uppstår rent slumpartat. Genom fortsatt observation kan man avgöra, om sambandet troligen var slumpbetingat eller inte [10].

Även om ett säkerställt samband mellan läkemedelsexponering och förekomst av missbildning finns behöver detta inte innebära en kausalitet. Sambandet kan vara sekundärt beroende på så kallad confounding, d v s att en tredje (eller flera) faktorer samvarierar både med användning av läkemedlet och risken för missbildningen ifråga. För identifierbara och lätt mätbara confounders (som mödraålder, paritet, rökning) kan en kompensation göras i den statistiska bearbetningen.

En vanlig tänkbar confounder är det sjukdomstillstånd eller de besvär, som motiverat läkemedelsanvändning, och som i sig kan innebära en ökad fosterskaderisk. Ett klassiskt exempel är diabetes typ I som är förenat med en ökad risk för allvarliga missbildningar och som givetvis alltid innebär en exponering av fostret för insulin. I andra sammanhang kan det vara svårt att klargöra om läkemedlet eller underliggande sjukdom är orsaken till en ökad risk. Ibland kan en jämförelse mellan olika läkemedel, som används med samma indikation, vara till hjälp.

Det svenska Medicinska Födelseregistret

Detta register startades redan 1973 och innehåller data om praktiskt taget alla barn, som föds i Sverige (1-2 procent saknas). Sedan den 1 juli 1994 registrerar man av modern uppgiven läkemedelsanvändning i tidig graviditet. Detta ger en stor och växande databas, som gör det möjligt att studera samband mellan läkemedelsanvändning och fosterskador. Registrets innehåll möjliggör också hänsynstagande till olika tänkbara confounders (t ex rökning i tidig graviditet).

Registret har emellertid också brister:

- All läkemedelsanvändning registreras inte. För litet "allvarligare" läkemedel som antiepileptika eller antibiotika kanske 60-70 procent registreras, för banalare läkemedel av typ förkylningsmedicin eller vitaminer är registreringsfrekvensen sannolikt lägre. Detta gör att det tar längre tid att påvisa ett samband men att riskskattningen föga påverkas om det inte rör sig om ett mycket vanligt använt läkemedel.
- En del läkemedel registreras, som använts före graviditeten eller mycket tidigt i graviditeten (innan t ex missbildningar kan uppstå) eller som använts efter den period, som är riskabel ur missbildningssynvinkel. Eftersom tidpunkten för användning ofta inte anges, kommer en "utspädning" att ske av exponeringsuppgiften.
- Ibland registreras användning av enstaka tablett, till exempel av ett analgetikum eller ett lugnande medel. En sådan exponering kan oftast inte skiljas från ett regelbundet och kanske högdoserat bruk. Även på så sätt fås en "utspädning".

De två senare felkällorna gör att riskskattningarna kan bli för låga. De kan inte förklara en iakttagen riskökning men kan möjligen dölja en sådan.

Det är sällan möjligt att från en enstaka undersökning påvisa en fosterskadande effekt av ett visst läkemedel om inte denna effekt är mycket stark. I regel måste man betrakta fynd av associationer mellan läkemedelsanvändning och fosterskada som en "signal". Hur denna skall hanteras är givetvis en bedömningsfråga, där åsikterna kan gå isär. Ur vetenskaplig synvinkel är det viktigt att få fram data av sådan kvalitet och omfång, att "signalens" relevans kan bedömas.

I källan "Läkemedel och fosterskador" har försök gjorts att bedöma den tillgängliga litteraturen och data från det svenska Medicinska Födelseregistret så att en rimlig grund för praktiskt handlande i det enstaka fallet kan ges.

Författare

Professor Bengt Källén
Tornblad institutet
Lunds Universitet
September 2002

Referenser

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc. Littleton, Mass., 1977.
2. Boneva RS, Moore CA, Botto L, Wong LY, Ericson JD. Nausea during pregnancy and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 717-725.
3. Rodriguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
4. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidem* 2002; 155: 26-31.
5. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, Mamoli D, Palmieri C, Molteni F, Granata T, Hassibi P, Zamperini P, Pardi G, Avanzini G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231-1236.
6. Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study of mono-depressive women. *Acta psychiatr scand* 1983; 68: 134-139.
7. Nielsen GL, Sorensen HT, Larrsen 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. *Brit Med J* 2001; 322: 266-270.
8. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schickboschetto B, Spivey G, Feldkap M, Ormond K, Matsui D, Steinschechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-610.
9. Reiffeldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical company commitment. *Amer J Obst Gynecol* 2000; 182: 159-163.
10. Källén B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Medicine*, 2002;14: 115-9.