

Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2019

Maarit Leinonen
Visa Martikainen
Maria Ellfolk
Anna Heino
Sonja Kiuru-Kuhlefelt
Heli Malm
Mika Gissler



Raportti 13/2022

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino,
Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Mika Gissler

Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2019



Terveyden ja
hyvinvoinnin laitos

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

Kannen kuva: Rodeo Oy

ISBN 978-952-343-994-8 (verkkojulkaisu)

ISSN 1798-0089 (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-994-8>

Helsinki, 2022

Esipuhe

Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön vaikutuksista sikiöön tiedetään vähän. Vain muutaman kymmenen lääkkeen tiedetään varmasti aiheuttavan sikiövaurioita. Toisaalta vain harvan lääkkeen tiedetään olevan turvallisia raskausaikana käytettynä. Eettiset syyt rajoittavat mahdollisuuksia tutkia lääkkeiden käyttöä raskaana olevilla naisilla. Käyttöön tuleekin jatkuvasti uusia lääkkeitä, joilla tieto raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta perustuu vain prekliinisiin tutkimuksiin. Eläinkokeet ovat suuntaa antavia, mutta niiden tuloksia ei voida suoraan soveltaa ihmiseen.

Kun riittävää tietoa lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta ei ole, voi äidin terveyden kannalta tärkeä lääkehoito jäädä määräämättä. Kroonisten sairauksien raskaudenaikainen lääkehoito on erityiskysymys: hoitamaton äidin perussairaus voi olla sekä äidille että sikiölle suurempi riski kuin lääkehoidon jatkaminen. Toisaalta lääkitykseen voi liittyä esimerkiksi suurentunut epämuodostumariski. Tilanne on haastava paitsi äidille myös lääkärille, joka hoitaa raskautta suunnittelevaa, raskaana olevaa tai imettävää äitiä.

Suomessa lääketurvallisuutta valvoo Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimean haittavaikutusrekisteriin kertyy tietoa epäillyistä lääkkeiden sikiövaikutuksista. Haittavaikutusilmoituksista etsitään signaaleja mahdollisista uusista, aiemmin tunnistamattomista sikiövaikutuksista, mutta ilmoitukset eivät anna tietoa sikiövaikutusten esiintyvyydestä. Lääkkeen ja mahdollisen sikiövaikutuksen välisen syy-yhteyden selvittämisessä tarvitaan kattavaa tietoa havaituista sikiövaikutuksista ja raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä. Näitä tietoja ei Fimean haittavaikutusrekisteri tarjoa.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään epämuodostumarekisteriin kootaan tiedot syntyneiden lasten ja sikiöiden epämuodostumista. THL:n syntyneiden lasten rekisteri seuraa raskauteen, synnytykseen ja vastasyntyneeseen liittyviä perinataalisia riskejä. Kumpaankaan rekisteriin ei kuitenkaan saada kattavaa tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä.

Kansaneläkelaitoksen (Kela) toimeenpanema lääkekorvausjärjestelmä pyrkii tukemaan rationaalista lääkehoitoa, johon sisältyy myös hoidon turvallisuus. Sairausvakuutuksen korvaamat ja korvauksen perusteena olevat lääkeostot kirjautuvat Kelan reseptitiedostoon henkilötasolla. Reseptitiedoston avulla ei kuitenkaan ole mahdollista saada suoraan tietoa lääkkeiden käytöstä tai vaikutuksista.

Fimean, THL:n ja Kelan tietotarpeet raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön turvallisuudesta ja toisaalta tiedonsaannin ongelmat ovat samansuuntaisia. Ainoa tapa saada kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta luotettavaa ja kattavaa tietoa lääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ja vaikutuksista raskauden kulkuun, raskaana oleviin tai synnyttäneisiin naisiin, sikiöihin ja vastasyntyneisiin lapsiin on yhdistää viranomaistyönä Kelan tiedot sairausvakuutuksesta korvattavista lääkeostoista THL:n

syntymä-, epämuodostuma- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tietoihin ja analysoida tätä aineistoa.

Fimea, THL ja Kela päättivät yhdistää voimavaransa, rekisteritietonsa ja erityisosaamisensa ja käynnistivät 1.1.2008 yhteistyöhankkeen ”Lääkehoito ja raskaus”. Hanketta edelsi pilottitutkimus vuosina 2003–2007. Hanke on tuottanut paljon tärkeää tietoa ja edistänyt merkittävästi raskaudenaikaisen lääkehoidon turvallisuutta.

Tässä raportissa on kuvattu projektin keskeiset tulokset raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä ja sen vaikutuksista vastasyntyneiden terveyteen ja epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen syntyneillä lapsilla tai raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2019.

Hankkeen ohjausryhmään kuului edustus kaikista yhteistyötahoista: Liisa Näveri (Fimea), Jaana Martikainen (Kela), Hanna Koskinen (Kela), Salla Säkkinen (THL), Arto Vuori (THL), Mika Gissler (THL) ja Sonja Kiuru-Kuhlefelt (THL). Projektiryhmään kuuluivat THL:stä Maarit Leinonen, Mika Gissler, Anna Heino ja Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Kelasta Leena Saastamoinen ja Kristiina Tyrkkö, Fimeasta Kirsti Villikka sekä Teratologisesta tietopalvelusta Heli Malm ja Maria Ellfolk. Kirjoittajat kiittävät projektiryhmää ja ohjausryhmää kaikesta yhteistyöstä.

Liisa Näveri

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen ohjausryhmän puheenjohtaja

Tiivistelmä

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2019. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 13/2022. 87 sivua. Helsinki 2022.

ISBN 978-952-343-994-8 (verkkojulkaisu)

Lääkehoito ja raskaus -hanke selvittää lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön laajuutta Suomessa sekä arvioi raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta raskauteen, sikiöiden ja vastasyntyneiden lasten terveyteen sekä epämuodostumien esiintyvyyteen.

Tutkimusaineisto perustuu kansallisiin terveysrekistereihin: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämien syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kansaneläkelaitoksen (Kela) reseptitiedoston ja lääkekorvausoikeuksien tiedoston tietoihin. Raportin tutkimusaineisto muodostui vuosina 1996–2019 synnytykseen tai keskeytykseen päättyneistä raskauksista (n = 1 585 283). Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeidenkäytön määrää ja laatua erikseen synnytykseen ja keskeytykseen päättyneille raskauksille. Lääkkeidenkäytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin arvioitiin lääkeryhmätasolla. Lääkeostoja tarkasteltiin pääosin kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö oli yleistä, sillä yli puolet synnyttäneistä henkilöistä oli ostanut vähintään yhtä lääketta kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana ja joka kolmas ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Synnyttäjät, joilla oli pitkäaikaissairauden vuoksi lääkekorvausoikeus, ja vanhemmat synnyttäjät käyttivät lääkkeitä yleisemmin kuin muut synnyttäjät. Synnyttäjien yleisimmät lääkekorvaukseen oikeuttavat pitkäaikaissairaudet olivat astma (2,8 % synnyttäneistä), kilpirauhasen vajaatoiminta (0,8 % synnyttäneistä) sekä sidekudossairaudet ja reumaattiset niveltulehdukset (0,7 % synnyttäneistä).

Lääkeostot raskauden aikana yleistyivät vuosina 1996–2019. Lääkkeitä ostaneiden osuus synnyttäjistä kasvoi 49 prosentista yli 60 prosenttiin. Lääkekorvaukseen oikeutettujen osuus synnyttäneistä kasvoi 5,6 prosentista 9,0 prosenttiin.

Käytetyin lääkeryhmä ATC-3-tasolla oli penisilliinit, joita hankki 17,5 prosenttia synnyttäneistä. Seuraavaksi käytetyimpiä olivat muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet. Raskaudenaikainen antibioottien käyttö on vähentynyt, kun taas lääkkeiden käyttö muissa yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä on lisääntynyt vuosina 2015–2019 aiempiin vuosiin nähden.

Lääkkeiden käyttö oli yhteydessä suurentuneeseen perinataaliongelmien riskiin. Lääkkeille altistuneilla oli 23 prosenttia suurempi riski syntyä ennenaikaisesti ja 26 prosenttia suurempi riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA), kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioitiin.

Syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet raskaana olevan lääkkeiden käytölle koko raskauden ajan, eli jokaisella raskauskolmanneksella, oli enemmän kaikkia tutkittuja perinataaliongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneilla. Monet suurentuneet perinataaliongelmien riskit todennäköisesti selittyvät synnyttäneen perussairaudella.

Altistuminen lääkeaineelle raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana lisäsi lapsen tai sikiön epämuodostumariskiä yhdeksän prosenttia, kun raskaana olevaa koskevat taustatekijät huomioitiin. Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen henkilön pitkäaikaissairauden mukaan. Raskaana olleiden pitkäaikaissairaiden henkilöiden lapsilla tai sikiöillä oli 27 prosenttia suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin kuin raskauksissa, joissa odottajalla ei ollut mitään pitkäaikaissairautta, kun raskaana olevan taustatekijät huomioitiin.

Tutkimuksessa käytetty rekisteripohjainen aineisto on tuottanut merkittävää ja kattavaa väestötasoista tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä ja käytön turvallisuudesta jo yli 20 vuoden ajalta. Aineisto on arvokas, ja sen pohjalta on julkaistu useita tieteellisiä artikkeleita kansainvälisissä lehdissä. Lääkehoito ja raskaus -hanke on osoittanut, että raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä, turvallisuutta ja mahdollisia haittavaikutuksia on mahdollista ja tärkeää tutkia ja seurata yhdistämällä kansallisia rekisteritietoja. Suuresta aineistosta huolimatta uusien lääkkeiden tullessa markkinoille on tarve jatkuvasti kerätä aineistoa ja tutkia yhteyksiä tarkemmin.

Avainsanat: lapsi, lisääntymisterveys, lääkkeet, lääkekorvaukset, perinataaliterveys, raskaudenkeskeytys, raskaus, synnyttäminen epämuodostuma, synnytys

Sammandrag

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2019 [Användning av läkemedel under graviditeten och hälsa hos nyfödda barn 1996–2019]. Institutet för hälsa och välfärd (THL). Rapport 13/2022. 87 sidor. Helsingfors, Finland 2022.

ISBN 978-952-343-994-8 (nätpublikation)

Syftet med Läkemedel och graviditet -projektet är att utvärdera mönstret för användning av läkemedel under graviditeten och uppskatta dess effekt på graviditetsresultaten, inklusive perinatal hälsa och betydande medfödda missbildningar.

Forskningsdata baserades på de nationella hälsoregistren: födelseregistret, registret över aborter och registret över medfödda missbildningar, alla underhållna av Institutet för hälsa och välfärd (THL). Information om receptbelagda läkemedel och läkemedelsersättning hos gravida erhöles från registret över läkemedelsersättningar och specialersättningar för läkemedel, båda underhållna av FPA (Folkpensionsanstalten). Den slutliga forskningsdatabasen består av alla nyfödda barn och aborter i Finland mellan 1996 och 2019 (n = 1 585 283). I första hand inkluderades information om personens läkemedelsköp mellan en månad före graviditeten och fram till slutet av graviditeten i studien.

Användning av läkemedel var vanligt under graviditeten. Mer än hälften av föderskor hade köpt minst ett receptbelagt läkemedel en månad före graviditeten och/eller under graviditeten. En tredjedel av föderskor hade köpt ett läkemedel under första trimestern. Läkemedelsköp var vanligare bland föderskor som hade rätt till specialersättning på grund av en kronisk sjukdom och bland äldre föderskor. De vanligaste kroniska sjukdomarna var astma (2,8 % av förlossarna), hypotyreos (0,8 %) och bindvävssjukdomar och reumatoid artrit (0,7 %).

Användningen av läkemedel under graviditeten ökade från 49 procent till över 60 procent av föderskor under åren 1996–2019. Andelen föderskor med specialersättning för läkemedel på grund av kronisk sjukdom ökade under samma tidsperiod från 5,6 procent till 9,0 procent.

De vanligast köpta läkemedlen på ATC3-nivå var antibakteriella betalaktamer, penicilliner. Av alla föderskor köpte 17,5 procent penicilliner en månad före och/eller under graviditeten. Den näst vanligaste gruppen läkemedel var övriga antibakteriella betalaktamer. Medan användningen av antibiotika under graviditeten har minskat, användningen av övriga läkemedel ökade i nästan alla grupper av de mest använda läkemedlen år 2015–2019 jämfört med tidigare år.

Användning av läkemedel under graviditeten var förknippad med ökad risk för flera perinatale komplikationer. Risken för prematur födsel var 23 procent större och

riskan för stor födelsevikt för graviditetsåldern (LGA) var 26 procent större vid läkemedelsexponering efter justering av gravidas bakgrundsfaktorer.

Barn som kontinuerligt hade blivit utsatt för gravidas användning av läkemedel, dvs. exponering under varje graviditetstrimester, visade större risk för alla undersökta perinatale komplikationer jämfört med barn som bara hade blivit utsatt tidvis under graviditeten. I flera fall kan den observerade risken för perinatale hälsoproblem förklaras av gravidas kroniska sjukdom.

Personer med läkemedelsköp under graviditetens första trimester och/eller en månad före graviditeten hade nio procent ökad risk för betydande medfödda missbildningar hos sina avkomlingar efter justering av gravidas bakgrundsfaktorer. Gravidas kroniska sjukdom ökade risken för betydande medfödda missbildningar hos avkomlingen med 27 procent efter justering av gravidas bakgrundsfaktorer.

Det är viktigt att fortsätta uppföljning av användningen av läkemedel under graviditeten och amningen, läkemedelssäkerhet och evaluering av möjliga skadliga effekter på fostret. Databasen har också gjort det möjligt att utvärdera trender för användning av läkemedel under de senaste 20 åren. Vårt befolkningsbaserade material har visat att de nationella hälsoregistren ger pålitlig och omfattande information för forskningsändamål om användning av läkemedel under graviditeten och om potentiella biverkningar av läkemedel hos fostret och nyfödda barn. Läkemedel och graviditet -databasen har använts i stor utsträckning i nationell och internationell forskning och har resulterat i flera vetenskapliga artiklar. Även om datamängden är stor är det i framtiden viktigt att upprätthålla datainsamlingen för studier av nyligen marknadsförda läkemedel och för mer detaljerad forskning om olika förbindelser.

Nyckelord: barn, reproduktiv hälsa, medicin, ersättning, abort, graviditet, medfödd missbildning, förlossning, perinatal hälsa

Abstract

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2019 [Drug utilization during pregnancy and children's health 1996–2019]. Finnish Institute for Health and Welfare (THL). Report 13/2022. 87 pages. Helsinki, Finland 2022.

ISBN 978-952-343-994-8 (online publication)

The aim of the Drugs and Pregnancy project is to evaluate the pattern of medication use during pregnancy and to estimate the effect of medication use on pregnancy outcomes, including perinatal health and major congenital malformations.

The research data was based on the national health registers: the Medical Birth Register, the Register on Induced Abortions and the Register of Congenital Malformations, all maintained by the Finnish Institute for Health and Welfare (THL). Information on prescription medicines and drug reimbursements was obtained from the Register on Reimbursed Drug Purchases and the Register on Medical Special Reimbursements, both maintained by Kela (Social Insurance Institution of Finland). The final research database consisted of all births and induced abortions in Finland between 1996 and 2019 (n = 1 585 283). Primarily, information on drug purchases between one month prior to pregnancy until the end of pregnancy were included in the study.

Drug use during pregnancy was common. More than half of parturients had purchased at least one prescribed drug between one month prior to pregnancy and/or during the pregnancy. One third of parturients had purchased a drug during the first trimester. Drug purchases were more common among parturients entitled to a special reimbursement due to a chronic disease and among older parturients. The most common chronic diseases entitling to special refund of medicines were asthma (2.7 % of parturients), hypothyroidism (0.8 %) and connective tissue diseases and rheumatoid arthritis (0.7 %).

Medication use during pregnancy increased during the years 1996–2019 from 49 percent of parturients to over 60 percent. The proportion of parturients with a special reimbursement due to chronic disease increased during the same time period from 5.6 percent to 9.0 percent.

The most often purchased drugs on ATC-3 level were beta-lactam antibacterials, penicillins. Of all parturients, 17,5 percent purchased penicillins one month before and/or during pregnancy. The second most often purchased group of drugs was other beta-lactam antibacterials. While use of antibiotics during pregnancy has decreased, medication use has increased in almost in every other group of most often used drugs in 2015–2019 in comparison with earlier years.

Medication use during pregnancy was associated with an increased risk for several perinatal complications. The risk of preterm birth was 23 percent higher and the risk of large birth weight for gestational age (LGA) was 26 percent higher in those with drug exposure when adjusted for pregnant person's characteristics.

Children who had been continuously exposed to drug use in-utero i.e. exposure in each pregnancy trimester, showed greater risk for all studied perinatal complications in comparison with children who had been only occasionally exposed. In many cases the observed risk in perinatal health outcomes could be explained by a pregnant person's chronic disease.

Persons with drug purchases during the first trimester of pregnancy and/or one month before pregnancy had nine percent increased risk for major congenital anomalies in their offspring when adjusted for pregnant person's characteristics. A pregnant person having a chronic illness also increased the risk for major congenital anomalies in the offspring by 27 percent when adjusted for pregnant person's characteristics.

The continuous follow-up of medicine use during pregnancy and lactation, drug safety and possible harmful effects on the fetus are important. This study has also enabled the evaluation of drug use trends over the past 20 years. We show here that data collected from the national health registers offer reliable and extensive information for research purposes on drug use during pregnancy and potential adverse effects of drugs to the fetus and neonate. The Drugs and Pregnancy database has been widely used in national and international research and has resulted in several scientific papers. Although the dataset in this study was large, it is important in the future to maintain data collection for studies on newly marketed drugs and for more detailed research on the associations.

Keywords: child, reproductive health, medicine, reimbursement, abortion, pregnancy, congenital anomaly, delivery, perinatal health

Sisälllys

Esipuhe.....	3
Tiivistelmä.....	5
Sammandrag.....	7
Abstract	9
Johdanto	13
Miten lääkehaitat tulevat esiin?	13
Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito	14
Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?	15
Tutkimuksen tarkoitus.....	18
Aineisto ja menetelmät.....	19
Tutkimusaineiston muodostaminen rekisteritiedosta.....	19
Syntyneiden lasten rekisteri ja raskaudenkeskeyttämisrekisteri	19
Epämuodostumarekisteri	19
Kelan reseptitiedosto ja lääkekorvausoikeuksien tiedosto.....	19
Tutkimustietokanta	20
Käytetyt mittarit ja taustatekijät.....	20
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairaudet	21
Perinataaliterveys	21
Epämuodostumat	23
Tilastolliset menetelmät.....	24
Tulokset.....	25
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja taustatekijät	25
Synnytykseen johtaneet raskaudet	25
Pitkäaikaissairaudet	28
Lääkeostojen määrä.....	30
Käytetyimmät lääkkeet.....	32
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa.....	34
Keskeytykseen johtaneet raskaudet	37
Pitkäaikaissairaudet	40
Lääkeostojen määrä.....	41
Käytetyimmät lääkkeet.....	42
Raskaudenaikainen lääkehoito ja perinataaliterveys.....	43
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisissä raskauksissa.....	43
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat	52
Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat	52
Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat.....	55
Pitkäaikaissairaus ja epämuodostumat	56
Pohdinta.....	58
Hankkeen julkaisutoiminta.....	60

2022.....	60
2021.....	61
2020.....	62
2019.....	63
2018.....	63
2013–2017.....	64
2008–2012.....	64
Hankeraportit.....	65
Lähteet.....	66
Liitteet.....	68
Liite 1. Käsitteet ja määritelmät	68
Liite 2. Aineistossa esiintyvät anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) luokituksen pää-, terapia- ja kemiallisen alaryhmän mukaiset ATC-luokat .	72
Liite 3. Kelan lääkekorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet	79
Liite 4. Kansainvälisen ICD-9-tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät	84
Liite 5. Tietolähteet	85

Johdanto

Huoli ja tietoisuus lääkkeiden aiheuttamista sikiöhaitoista lisääntyivät 1960-luvun alun talidomidikatastrofin jälkeen. Talidomidin arvioidaan aiheuttaneen lukuisia sikiövaurioon liittyviä keskenmenoja sekä 8 000 lapselle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (Malm ja Ritvanen 2015). Eettiset syyt rajoittavat mahdollisuuksia tutkia lääkkeiden turvallisuutta raskauden aikana. Lääkkeiden aiheuttamat epämuodostumat ovat harvinaisia, mutta suuret rekisteriaineistot mahdollistavat niiden esiintyvyyden selvittämisen.

Toistaiseksi valtaosasta lääkkeitä ei ole riittävästi tutkittua tietoa niiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta. Lääkeyritykset ja viranomaiset ovat kannanotoissaan varovaisia, ja lääkärin on vaikea löytää luotettavaa tietoa eri valmisteiden turvallisuudesta harkitessaan lääkitystä raskaana olevalle tai raskautta suunnittelevalle naiselle.

Yli puolet suomalaisista raskaana olevista naisista ostaa vähintään yhtä reseptilääkettä raskauden aikana (Leinonen ym. 2020). Itsehoitolääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ei Suomessa ole tehty kattavaa tutkimusta. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todetaan noin 5 prosentilla elävänä syntyneistä lapsista eli keskimäärin 2 500 lapsella vuosittain. Kuolleetä syntyneistä ja ensimmäisen elinvuoden aikana kuolleista lapsista lähes joka neljännellä todetaan merkittävä epämuodostuma (THL 2022). Synnynnäiseen epämuodostumaan johtavia syitä ei läheskään aina pystytä selvittämään. Kaikista epämuodostumatapauksista noin joka kymmenennen arvioidaan aiheutuvan ulkoisista tekijöistä.

Miten lääkehaitat tulevat esiin?

Valtaosa lääkkeistä läpäisee istukan ja kulkeutuu sikiöön. Kuitenkin vain noin 30 lääkkeen tai lääkeryhmän tiedetään olevan selkeästi haitallisia sikiön kehitykselle. Epämuodostumien lisäksi raskausaikana käytetty lääke voi aiheuttaa muitakin sikiöhaittoja, kuten keskenmenoja, sikiökuolemia, kasvun hidastumista, ennenaikaisuutta tai elinten toimintahäiriöinä. Vastasyntyneen lääkeoireet ovat mahdollisia, ja raskausajan lääkkeiden käytöllä voi olla myös pitkäaikaisvaikutuksia lapseen. Lääkeaineen lisäksi lääkehaittojen riskiin vaikuttavat lääkkeen annostus ja raskauden vaihe.

Kahden hedelmöityksen jälkeisen viikon aikana varsinaisten epämuodostumien synnyn riski on pieni. Tarpeeksi voimakas haitallinen altistuminen voi tässä vaiheessa johtaa lähinnä varhaiseen keskenmenoon. Jotkut lääkkeet säilyvät kuitenkin pitkään elimistössä vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeenkin. Sikiön elimet alkavat kehittyä kuukautisten pois jäämisen aikoihin ja vahingollinen altistuminen voi aiheuttaa

epämuodostumia ensimmäisten 5–10 raskausviikon aikana. Keskushermosto kehittyy ja on altis haitallisille vaikutuksille koko raskauden ajan.

Jotkut lääkkeet voivat olla sikiölle haitallisia erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen (esim. verenpainelääkkeinä käytettävät reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet), ja osa lääkkeistä voi aiheuttaa sikiöhaittoja erityisesti raskauden puolivälin jälkeen (tulehduskipulääkkeet) (taulukko 1). Samoin esimerkiksi serotoniinijärjestelmään vaikuttavien masennuslääkkeiden käyttö erityisesti raskauden puolivälin jälkeen voi aiheuttaa lääkevaikutuksen kautta vastasyntyneelle hengitysvaikeuksia ja neurologisia oireita. Myös vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riski on kasvanut (Masarwa ym. 2019). Masennuslääkkeiden mahdollisia pitkäaikaisvaikutuksia lasten kognitiiviseen ja neuropsykiatriseen kehitykseen tunnetaan huonosti.

Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito

Raskaana olevan naisen hyvinvointi luo perustan sikiön ja syntyvän lapsen kehitykselle, eikä äidille tärkeää lääkitystä saa raskauden takia lopettaa. Lääkitys tulisi kuitenkin valita siten, että se olisi käytössä olevista vaihtoehdoista turvallisimmin raskaana olevalle ja sikiölle. Esimerkiksi lääkitystä vaativan astman hoitamatta jättäminen lisää selvästi sikiön ja vastasyntyneen riskiä vakaviin komplikaatioihin. Odottajan psyykinen hyvinvointi on myös tärkeätä turvata raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen.

Vaikka useat epilepsialääkkeet lisäävät epämuodostumariskiä, raskauden ja sikiön kannalta on huomattavasti suurempi riski, jos raskaana olevalle tärkeä epilepsialääkitys lopetetaan. Epilepsialääkkeistä natriumvalproaatti on erityisen haitallinen kehitysvälle sikiölle. Valproaatin raskauden aikainen käyttö lisää huomattavasti sikiön epämuodostuman riskiä ja aiheuttaa myös kehityksen viivästymistä (EMA 2018; Elkjaer ym. 2018; Tomson ym. 2019; Clayton-Smith ym. 2019). Valproaattia ei saa käyttää raskauden aikana paitsi tilanteissa, joissa epilepsian hoitoon ei ole olemassa mitään muita vaihtoehtoja. Uusin tutkimustieto viittaa siihen, että myös topiramaatin raskaudenaikainen käyttö lisää merkittävästi lapsen kehitysviiveen ja autismin riskiä (Björk ym. 2022).

Muita pitkäaikaissairauksia, joita joudutaan myös raskauden aikana hoitamaan lääkkeillä, ovat mm. psykiatriset sairaudet, diabetes, astma, verenpainetauti ja autoimmuunitaudit. Pitkäaikaissairauksien hoidossa käytössä olevista lääkkeistä on rekisteritutkimuksissa todettu, että niiden käyttö jatkuu myös raskauden aikana (Malm ym. 2003; Stephansson ym. 2011), mutta kuuriluontoisesti käytettävissä lääkeshoidoissa lääkemääräyksiensä noudattaminen raskauden aikana on puutteellista (De Jong-Van den Berg ym. 1999).

Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?

Tietoa ja kokemusta raskaudenaikaisen lääkityksen mahdollisista sikiövaikutuksista kertyy tilanteista, joissa lääkehoito on raskaana olevan naisen sairauden vuoksi välttämätöntä, tai lääkealtistuminen tapahtuu aikana, jolloin raskauden alkamisesta ei ole vielä tietoa. Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset ovat raskauden aikana eettisistä syistä harvoin mahdollisia. Epämuodostumat ovat harvinaisia ja altistuminen haitallisellekin lääkkeelle aiheuttaa vaurion vain osalle sikiöistä. Harvinaisten haittojen toteutukseksi tarvitaan useita tuhansia raskauksia, joissa altistuminen on tapahtunut herkässä sikiön kehitysvaiheessa, jotta voidaan riittävän varmasti osoittaa lääkkeen ja mahdollisen sikiöhaitan välinen yhteys.

Lääkkeet aiheuttavat vaikutusmekanisminsa mukaisesti "tyyppiepämuodostumia" tai tyypillisten epämuodostumien yhdistelmiä eli moniepämuodostumia. Esimerkiksi epilepsian hoidossa käytettävät natriumvalproaatti ja karbamatsepiini aiheuttavat hermostoputken sulkeutumishäiriöitä. Synteettiset A-vitamiinijohdokset (retinoidit) aiheuttavat puolestaan kasvojen ja kallon luiden sekä sydämen epämuodostumia (Schardein 2000). Esimerkkejä raskauden aikana selkeästi haitallisista lääkkeistä on kerätty taulukkoon 1.

Raskaudenaikaisista lääkealtistumisista voidaan kerätä tietoa etenevästi esimerkiksi teratologisten tietopalveluiden ja lääkkeiden seurannassa käytettävien raskausrekisterien avulla tai takautuvasti terveydenhuollon kansallisista rekistereistä. Etenevässä kohorttitutkimuksessa seurataan tietylle lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien (verrokki) raskaana olevien naisten raskauden kulkua ajassa eteenpäin, ja tarkastellaan lopputulosmuuttujana raskauden kulkua, synnytystä ja vastasyntyneen terveyttä koskevia tekijöitä. Usein tarvitaan iso aineisto tilastollisesti merkitsevien erojen löytämiseksi. Menetelmä voi olla työläs ja kallis. Lisäksi ongelmaksi voivat muodostua tutkimus- ja raporttimisharha (osallistuvat naiset raportoivat tutkijoiden oletettujen toiveiden mukaisesti) tai valikoitumisharha (osallistuvat naiset eivät edusta koko raskaana olevaa väestöä). Myös raskaana olevan hoidettava sairaus tai sairauden vaikeusaste voivat vaikuttaa lopputulokseen.

Tutkimus voidaan tehdä myös lähtemällä lopputulosmuuttujasta, kuten epämuodostumasta. Tällöin tiedot näiden naisten raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä kerätään takautuvasti niiltä naisilta, joiden raskaudessa sikiöllä tai syntyneellä lapsella on havaittu kyseinen poikkeavuus. Tällöin ongelmiksi saattavat muodostua sopivan verrokkiryhmän valitseminen, verrokkien kannustaminen tutkimukseen osallistumiseen sekä raportointi- ja muistiharha.

Taulukko 1. Esimerkkejä raskauden aikana selkeästi haitallisista aineista

Lääke tai aine	Riski
Etanoli	Epämuodostumat Kasvun hidastuminen Poikkeavat kasvon piirteet Keskushermostovaurion riski läpi koko raskauden (Jones ja Smith 1973)
Epilepsialääkkeet	Hermostoputken sulkeutumishäiriö (valproaatti, karbamatsepiini) Sydämen, sukupuoli- ja virtsaelinten sekä raajojen epämuodostumat (valproaatti) Huuli-suulakihalkio (fenytoiini, valproaatti, topiramaatti) Neurokehityksen häiriöt (valproaatti, topiramaatti) (Veroniki ym. 2017; Elkjaer ym. 2018; Tomson ym. 2019; Bjørk ym. 2022)
Litium (psykoosilääke)	Sydänapämuodostumat (Kalter 2003; Patorno ym. 2017)
Migreeniin käytettävät ergotamiinijohdokset	Keskenmeno Sikiökuolema (Reuvers ja Schaefer 2007)
Misoprostoli (vatsahaavalääke, lisäksi käytössä lääkkeellisissä raskauden keskeyttämisissä)	Keskenmeno Raajojen epämuodostumat, aivohermotumakevaurio (Auffret ym. 2016)
Metotreksaatti	Keskenmeno Sydämen ja raajojen epämuodostumat (Verberne ym. 2019)
Mykofenolihappo	Keskenmenoriski jopa 50 prosenttia Sydänapämuodostumat, korvien (ulkokorva, välikorva) osittainen tai täydellinen puutos, luuston kehityshäiriöt (Hoelzenbein ym. 2012)
Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat verenpainelääkkeet	2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön liittyy riski sikiön munuaisvauriosta (Barr 1994)
Synteettiset A-vitamiinijohdokset (isotretinoiini, asitretiini, alitretinoiini, tretinoiini)	Suuri riski (25 %) vaikeisiin keskushermosto- ja sydänapämuodostumiin. Useat ryhmän lääkeaineista säilyvät elimistössä vielä pitkään käytön lopettamisen jälkeen. (Lammer ym. 1988)

Lääke tai aine	Riski
Syövän hoidossa käytettävät solunsalpaajat	Keskenmeno Epämuodostumat Kasvun hidastuminen Ennenaikainen synnytys (Schardein 2000; Basta ym. 2015; Verberne ym. 2019)
Talidomidi (mm. multippelin myelooman ja diskoidin lukuksen hoidossa)	Epämuodostumat (erityisesti raajapuutokset) (Malm ja Ritvanen 2015)
Tetrasykliinit (antibiootteja)	2. ja 3. raskauskolmanneksen käyttöön liittyy maitohampaiden kiilleaurioita (Cohlan 1977)
Tulehduskipulääkkeet	Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen (munarakkulan puhkeaminen voi estyä) Mahdollinen keskenmenoriski 20. raskausviikolta eteenpäin toistuva käyttö voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten kypsymiseen ja sikiön verenkiertoon (Peruzzi 1999; Butler-O'Hara ja D'Angio 2002, FDA 2020, EMA 2022)
Varfariini	Sikiön verenvuodot, ruston ja luuston kehityshäiriöt (Nishimura ym. 2014)

Sekä etenevästi että jälkikäteen tieto voidaan kerätä myös potilasasiakirjoista, jolloin osa mainituista harhan lähteistä poistuu. Tosin terveydenhoitajien ja kättilöiden keräämät ja potilasasiakirjoihin merkitsemät lääketiedot voivat nekin olla puutteellisia.

Hyvä keino on hyödyntää kansallisia terveyden- ja sosiaalihuollon rekistereitä. Ne tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden selvittää raskausajan lääkealtistumisen vaikutuksia sikiön kehitykseen, synnytykseen ja lapsen myöhempään kehitykseen. Kaikissa rekistereissä oleva synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen henkilötunnus ja elävänä syntyneen lapsen henkilötunnus tai syntymä-/keskeyttämisspäivä mahdollistavat tietojen yhdistämisen toisiokäyttöä ohjaavia lakeja noudattaen.

Rekisterien tiedot ovat kattavia, eivätkä tutkimus-, raportointi-, valikoitumis- tai muistiharhat vaikuta tuloksiin. Rekistereiden pitkäaikaisen tiedonkeruun myötä on mahdollista selvittää myös harvinaisia lääke- ja epämuodostumayhdistelmiä sekä altistumisen pitkäaikaisvaikutuksia.

Myös muissa Pohjoismaissa on pitkään kerätty koko väestöä koskevia tietoja kansallisiin rekistereihin ja hyödynnetty mm. syntymä- ja epämuodostumarekisterien tietoja tutkimuksessa yhdistämällä niitä apteekki- tai lääkekorvausrekistereihin perustuviin tietoihin (Furu ym. 2010; Laugesen 2021). Rekisteritietojen kattavuus ja luotettavuus vaihtelevat suuresti maittain ja rekistereittäin.

Tutkimuksen tarkoitus

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tarkoituksena on selvittää:

1. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön määrää ja muutosta vuosina 1996–2019
2. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön vaikutusta vastasyntyneiden lasten terveyteen ja
3. epämuodostumien kokonaisuintyvyyttä eri lääkkeitä raskauden aikana käyttäneiden naisten syntyneillä lapsilla ja sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineiston muodostaminen rekisteritiedosta

Tutkimusaineisto muodostettiin yhdistämällä THL:n syntyneiden lasten, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kelan reseptitiedoston ja lääkekorvausoikeuksien tiedoston tietoja. Lääkekorvausoikeuksien tiedosto sisältää erityiskorvausoikeudet sekä rajoitetut peruskorvausoikeudet. Aineisto muodostettiin ensin vuosien 1996–2006 tiedoista ja sitä täydennettiin myöhemmin vuosien 2007–2008, 2009–2010, 2011–2012, 2013–2014, 2015–2016, 2017–2018, 2019–2020 tiedoilla seitsemässä päivilyksessä. Tämä raportti sisältää synnytykset ja raskaudenkeskeytykset Suomessa vuosina 1996–2019.

Syntyneiden lasten rekisteri ja raskaudenkeskeyttämisrekisteri

THL:n syntyneiden lasten rekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2019 synnyttäneistä ja heidän lapsistaan. Raskaudenkeskeyttämisrekisteristä poimittiin tiedot henkilöistä, joiden raskaus keskeytettiin vuosina 1996–2019. Lapsen syntymäpäivän/sikiön keskeyttämispäivän ja raskauden keston perusteella määriteltiin lääkeostojen poimintarajapäivämäärät: kolme kuukautta ennen raskauden alkua ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeytyksen jälkeen.

Epämuodostumarekisteri

THL:n epämuodostumarekisteriin kerätään tiedot Suomessa elävänä tai kuolleena syntyneistä lapsista tai sikiöperusteella keskeytetyistä raskauksista, joissa lapsella/sikiöllä on todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Merkittäväksi synnynnäiseksi epämuodostumaksi katsotaan rakenteelliset poikkeavuudet ja kromosomipoikkeavuudet. Epämuodostumarekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2019 syntyneistä lapsista tai sikiöistä ja heidän äideistään.

Kelan reseptitiedosto ja lääkekorvausoikeuksien tiedosto

Kelan reseptitiedostosta poimittiin poimintarajapäivien perusteella vuosilta 1995–2020 sairausvakuutuksen korvaamat lääkeostot kullekin aineistoon kuuluvalla synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle henkilölle kolme kuukautta ennen raskauden alkua, raskauden aikana ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Lääkekorvausoikeuksien tiedostosta poimittiin kaikki raskausaikana voimassa olevat B-lausuntoa edellyttävät erityiskorvausoikeudet ja rajoitetut peruskorvausoikeudet vuosilta 1996–2019 kullekin synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle henkilölle raskausajalta. Poimintaehtona oli, että raskaana olleella oli

suomalainen henkilötunnus, hänen raskautensa oli päättynyt synnytykseen tai keskeytykseen Suomessa ja että lapsen syntymäpäivä tai raskauden keskeyttämisspäivä oli tiedossa.

Tutkimustietokanta

Lopullinen tutkimustietokanta muodostettiin ensin luomalla yhdistelmäavain, joka sisälsi kunkin rekisterin oman satunnaisen tapausnumeron sekä näitä yhdistävät salatut lapsi-, odottaja- ja monisikiökoodit niin, että kunkin rekisterin tiedot pysyivät erillisinä. Tutkimusaineistoon poimittiin vain pseudonymisoituja tapaustietoja.

THL ja Kela luovuttavat ylläpitamiensä rekisterien tietoja tieteelliseen tutkimukseen lainsäädännöllisten edellytysten täytyessä viranomaisluvalla. Fimea, THL ja Kela solmivat Lääkehoito ja raskaus –hanketta koskevan yhteistyösopimuksen ja tutkimuksen tiedot saatiin viranomaisluvin (Stakes/3076/503/2008, THL/1322/6.02.00/2012 ja THL/2104/6.02.00/2017 sekä Kela 22/522/2008, 21/522/2013, 94/522/2017). Aineisto muodostettiin THL:ssa. Tutkimus tehtiin pelkästään rekisteritietojen perusteella eikä tutkittaviin oltu yhteydessä.

Käytetyt mittarit ja taustatekijät

Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä ja lääkkeiden vaikutuksia perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Lääkkeiden käyttöä kuvaavana mittarina käytettiin lääkeostoa, eli samalla kertaa yhdellä lääkemääräyksellä toimitettua yhden valmisteen lääkemäärää. Lääkeostojen tarkasteluajankohtana huomioitiin yksi kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika. Tämä sen vuoksi, että aineistoon saatiin mukaan myös tapaukset, joissa raskaus oli alkanut arvioitua aiemmin. Lisäksi elimistössä olevat lääkeaineet saattoivat edelleen vaikuttaa terveyteen, vaikka lääkeosto oli tapahtunut aikaisemmin.

Lääkeostojen ja lääkkeitä ostaneiden määriä tarkasteltiin lääkeryhmittäin ATC-luokituksen tasoilla ATC1-5 (Fimea 2018 ja liite 2). Luokituksen taso 1 (ATC-1) luokittelee lääkkeet niiden kohteena olevan tautiryhmän mukaisesti, taso 2 (ATC-2) niiden terapeuttisen alaryhmän mukaisesti ja ATC-luokituksen tarkin taso (ATC-5) ilmaisee lääkkeen sisältämän lääkeaineen tai lääkeaineiden yhdistelmän. Lääkeryhmittäisiä tarkasteluja tehtiin myös raskauden vaiheen, synnyttäneen tupakoinnin ja synnytys- tai keskeyttämissvuoden mukaan. Aineistosta selvitettiin lisäksi käytettyjen eri lääkeaineiden tai lääkeaineyhdistelmien määrää sekä lääkeostojen määrää raskautta kohti. Aineiston analyysistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Pitkäaikaissairauksia tutkittiin tarkastelemalla Kelan tietoja lääkekorvausoikeuksista (liite 4). Kelan myöntämän lääkekorvausoikeuden katsottiin olevan voimassa raskauden aikana eli kaikissa raskauden vaiheissa, kun yksikin päivä oikeuden voimassaoloajasta osui raskausajalle.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairaudet

Lääkkeiden käyttöä raskausaikana tarkasteltiin kaikilta tutkimusaineiston raskaana olleilta naisilta. Tarkastelut tehtiin erikseen synnytykseen ja keskeyttämiseen päättyneille raskauksille, pääasiallisesti raskauden ja/tai sitä edeltäneen kuukauden ajalta. Lääkkeiden käytön yleisyyttä ja sen muutoksia selvitettiin pääasiassa tarkastelemalla lääkkeitä ostaneiden sekä erikseen erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneiden lukumäärää ja suhteellista osuutta. Raskaana olleiden naisten pitkäaikaissairauksien yleisyyttä selvitettiin lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien avulla.

Lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin seuraavien taustatekijöiden mukaan:

- voimassa oleva erityiskorvausoikeus pitkäaikaissairauden lääkkeisiin raskauden aikana (kyllä, ei)
- ikä synnytyks- tai raskaudenkeskeytyshetkellä (alle 20, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40 vuotta tai enemmän)
- pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä (0, 1, 2, 3 tai enemmän)
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, TYKS) vuonna 2019
- asuinkuntaan perustuva sairaanhoitopiiri (Helsinki ja Uusimaa, Varsinais-Suomi, Satakunta, Kanta-Häme, Pirkanmaa, Päijät-Häme, Kymenlaakso, Etelä-Karjala, Etelä-Savo, Itä-Savo, Pohjois-Karjala, Pohjois-Savo, Keski-Suomi, Etelä-Pohjanmaa, Vaasa, Keski-Pohjanmaa, Pohjois-Pohjanmaa, Kainuu, Länsi-Pohja ja Lappi) tai Ahvenanmaan maakunta vuonna 2019
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä tai muu)
- raskaudenaikainen tupakointi (ei, kyllä). Tieto odottajan tupakoinnista saatiin syntyneiden lasten rekisteristä vain synnytykseen päättyneille raskauksille. Tarkastelussa naisen katsottiin tupakoineen raskauden aikana, vaikka hän olisi lopettanut tupakoinnin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Tarkasteltaessa lääkkeiden käyttöä raskauden eri vaiheissa käytettiin seuraavaa jaottelua:

- 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmannes (PRE 1 kk + T1)
- 2. raskauskolmannes (T2)
- 3. raskauskolmannes (T3)
- 3 kuukautta raskauden jälkeen (POST 3kk)

Perinataaliterveys

Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön ja perinataaliterveyden välistä yhteyttä tarkasteltiin yksisikiöisestä raskaudesta elävänä ($n = 1\,317\,097$) tai kuolleena ($n=4\,063$) kuolleena syntyneillä lapsilla. Lisääntymisterveysmittarit suhteutettiin kaikkiin syntyneisiin. Syntyneisiin ei laskettu raskaudenkeskeytyksiä, joita tehtiin Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston (Valvira) luvalla 22+0–24+0 raskausviikoilla kansallisen ICD-10-tautiluokituksen synnytyksen määritelmän mukaisesti.

Perinataaliterveyden mittareina käytettiin seuraavia muuttujia ja määritelmiä:

- ennenaikaisuus: raskauden kesto alle 37 raskausviikkoa
- pienipainoisuus: syntymäpaino alle 2 500 grammaa
- pieni raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, SGA (small for gestational age)
- suuri raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, LGA (large for gestational age)
- kuolleisuus: kuolleena syntynyt lapsi tai kuolema imeväisiässä (0–364 vrk ikäisenä)

Synnyttäjän raskautta edeltävän kuukauden ja raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta vastasyntyneiden terveyteen tarkasteltiin seuraavilla vertailuilla:

- lääkkeiden käyttö vs. ei käyttöä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana
- lääkkeiden käyttö vs. ei käyttöä raskauden eri vaiheissa
 - kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmannes (PRE 1 kk + T1)
 - 2. raskauskolmannes (T2)
 - 3. raskauskolmannes (T3)
 - jatkuva altistus (PRE 1 kk + T1, T2 ja T3) tai (PRE 1 kk + T1 + T2) mikäli raskaus päättyi ennen 3. raskauskolmannesta
- jatkuva altistus vs. satunnainen käyttö

Lääkealtistukseksi määriteltiin mikä tahansa lääkeosto ATC-5-tasolla. Perinataaliterveyttä tarkasteltiin myös ATC-3-tasolla (Fimea 2018). Lääkeryhmittäisissä tarkasteluissa ei huomioitu muiden lääkkeiden käyttöä, eli sekä altistuneet että vertailuryhmän naiset olivat mahdollisesti käyttäneet muita kuin tutkittavia lääkkeitä. Lääkeryhmittäisissä tarkasteluissa ei huomioitu synnyttäjän pitkäaikaissairauksia.

Tiedot vastasyntyneiden perinataaliterveydestä perustuvat syntyneiden lasten rekisterin tietoihin. Raskauden kesto ja syntymäpaino kuuluvat sairaalasta tarkistettavaan tietoihin, mikäli tiedot puuttuvat tai niitä epäillään virheellisiksi. Tietojen luotettavuuden on osoitettu olevan vähintään hyvä (Gissler ym. 1995). Raskauden keston suhteutettu syntymäpaino: SGA, AGA (average for gestational age), LGA laskettiin vuoden 2013 kriteerien mukaisesti (Sankilampi ym. 2013).

Syntyneiden lasten rekisterin tieto kuolleena syntymisestä tai kuolemasta ensimmäisen elinviikon aikana tarkistetaan ja täydennetään Tilastokeskuksen kuolemansyyaineistosta, minkä jälkeen kuolintiedot ovat luotettavia (Gissler ym. 1994). Kuolleisuustiedot yhden viikon iän jälkeen yhden vuoden ikään asti perustuvat Tilastokeskuksen kuolemansyihin.

Epämuodostumat

Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön ja epämuodostumien välistä yhteyttä tarkasteltiin vuosina 1996–2019 yksisikiöisistä raskauksista elävänä tai kuolleenä syntyneillä lapsilla (n = 1 321 160) ja sikiöperusteisesti tehdyissä raskaudenkeskeytyksissä (n=6 302). Yhteensä havaintoja oli 1 327 462.

Lapsen tai sikiön lääkealtistumista tarkasteltiin ensimmäisen trimesterin ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (PRE 1 kk + T1). Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaissairauksia, jonka vuoksi nainen oli ostanut kyseistä lääkettä.

Analyyseissä tarkasteltiin vain merkittäviä epämuodostumia. Lieviksi poikkeavuuksiksi tulkittiin [EUROCATin](#) (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) poissulkulistan mukaiset vähäiset synnynnäiset poikkeavuudet. Merkittävänä epämuodostumatapauksena pidettiin lasta tai sikiötä, jolla oli vähintään yksi merkittävä epämuodostuma. Muiden katsottiin kuuluvan vertailuryhmään.

Epämuodostumia tarkasteltiin ICD-9-tautiluokituksen mukaisesti vertailemalla minkä tahansa merkittävien epämuodostumien tai epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä ja -riskiä. Nämä tarkastelut tehtiin sekä yleisellä minkä tahansa lääkkeen käytön huomioivalla tasolla, että yksityiskohtaisemmin lääkeryhmittäin ATC-luokituksen ATC-1-tasolla (Fimea 2018).

Vertailut tehtiin tarkasteltavalle lääkeryhmälle altistuneiden ja altistumattomien lasten ja/tai sikiöiden kesken. Vertailuryhmänä ei käytetty pelkästään tapauksia, joissa synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen ei ollut käyttänyt mitään lääkkeitä tarkastelujakson aikana (lääkkeitä käyttämättömät), koska sekä tarkasteltavalle lääkkeelle altistuneiden että sille altistumattomien ryhmässä synnyttäjät ja raskauden keskeyttäneet naiset olivat käyttäneet myös muita lääkkeitä. Lisäksi synnyttäjillä tai raskauden keskeyttäneillä naisilla olisi ollut pitkäaikaisia sairauksia ja muiden lääkkeiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkkeelle altistuneiden ryhmässä, mikä olisi voinut vääristää vertailutuloksia.

Yksityiskohtaisemmat epämuodostumatarkastelut tehtiin ICD-9-tautiluokituksen mukaisesti diagnosiryhmittäin ja näistä yhdistettyjen diagnosiryhmien mukaan (liite 4). Kukin epämuodostumatapaus laskettiin yksittäiseen epämuodostumadiagnosiryhmään vain kerran, mutta sama tapaus saattoi esiintyä useammassa eri diagnosiryhmässä, jos eri elinryhmiin kuuluvia epämuodostumia oli useampia.

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin erikseen synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaissairauksien mukaan. Tarkasteluissa huomioitiin ne Kelan lääkekorvausoikeuskoodit, joille oli altistunut vähintään 100 lasta tai sikiötä koko tutkimusajanjaksona. Vertailuryhmä olivat tutkittavalle sairaudelle altistumattomat lapset tai sikiöt. Lääkkeiden käyttöä ei huomioitu näissä tarkasteluissa.

Tilastolliset menetelmät

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen vaikutusta perinataaliterveyteen, sikiökuolleisuuteen ja epämuodostumiin mitattiin ristitulosuhteella (odds ratio, OR) ja 95 prosentin luottamusvälillä. Tilastolliset analyysit tehtiin R-ohjelmistolla.

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliongelmien esiintyvyyden välistä yhteyttä selvittäviin analyyseihin otettiin mukaan vain yksisikiöisistä raskauksista syntyneet lapset. Tilastollisissa analyyseissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin seuraavat synnyttäjiä koskevat taustatekijät:

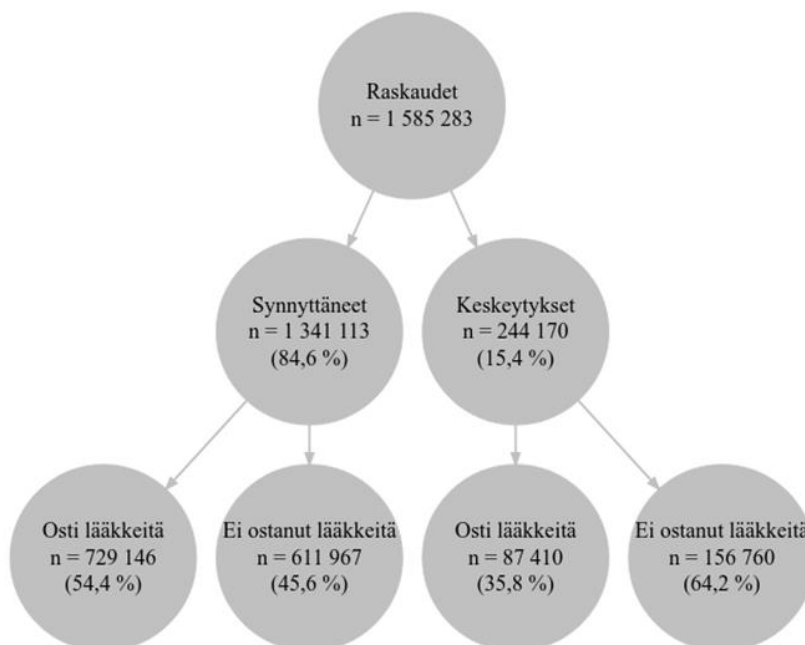
- lapsen syntymävuosi (jatkuva muuttuja)
- ikä synnytys hetkellä (jatkuva muuttuja)
- aiempi synnyttäneisyys (kyllä, ei, ei tietoa)
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, tai TYKS) vuoden 2019 kuntajoen mukaan
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä, maanviljelijä tai vapaan ammatin harjoittaja sekä muu)
- raskaudenaikainen tupakointi (kyllä, ei, ei tietoa)

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien ja epämuodostumata-pauksien kokonaisesiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyyseissä huomioitiin paitsi syntyneet lapset myös sikiöperusteiset raskaudenkeskeytykset. Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien välisissä analyyseissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin yllä mainittujen lisäksi myös muiden lääkkeiden käyttö (kyllä, ei).

Tulokset

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja taustatekijät

Lääkkeidenkäyttöä tarkasteltiin riippumatta sikiöiden tai syntyneiden lasten lukumäärästä kyseisessä raskaudessa. Aineisto koostui 1 341 113 synnytyksestä ja 244 170 raskaudenkeskeytyksestä (kuvio 1) vuosina 1996–2019. Synnyttäneistä 54,4 prosenttia osti sairausvakuutuksesta korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Vastaava osuus raskauden keskeyttäneillä henkilöillä oli 35,8 prosenttia.



Kuvio 1. Sairausvakuutuksesta korvattavien lääkkeiden ostot raskausaikana vuosina 1996–2019 synnyttäneillä ja raskauden keskeyttäneillä.

Synnytykseen johtaneet raskaudet

Kaikkiaan 729 146 synnytykseen johtaneessa raskaudessa ostettiin lääkkeitä raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen (kuvio 1 ja taulukko 2).

Ikä

Lääkkeiden käyttö lisääntyi selvästi iän myötä (taulukko 2). Iän myötä lisääntyivät myös lääkekorvaukseen oikeutettujen henkilöiden osuus kaikista synnyttäneistä sekä niiden henkilöiden osuus, jotka ostivat lääkekorvauksen alaisia lääkkeitä.

Pariteetti

Synnyttäneistä henkilöistä 41,4 prosenttia oli ensisynnyttäjiä (taulukko 2). Vähintään kolme kertaa synnyttäneitä oli 9,9 prosenttia kaikista synnyttäneistä. Lääkkeiden käyttö oli keskimääräistä yleisempää henkilöillä, joilla oli kaksi tai useampia aikaisempia synnytyksiä. Heillä oli myös enemmän pitkäaikaissairautensa vuoksi myönnettyjä lääkekorvausoikeuksia.

Asuinalue

Synnyttäjien lääkkeiden käyttö vaihteli hieman yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla, mutta selvemmin sairaanhoitopiireittäin (taulukko 2). Vähiten lääkkeitä hankittiin raskauden aikana Ahvenanmaalla (44,1 % synnyttäneistä). Yleisintä lääkkeiden käyttö oli Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä, jossa korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankki 60,6 prosenttia synnyttäneistä. Synnyttäjien pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla.

Taulukko 2. Vuosina 1996–2019 synnyttäneiden lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan

	Synnytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Lääkekorvausoikeus		Korvausoikeudella lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	1 341 113	100,0	729 146	54,4	97 479	7,3	66 714	4,8	68,4
Ikäryhmä									
Alle 20-vuotiaat	31 534	2,4	15 653	49,6	1 433	4,5	864	2,7	60,3
20–24-vuotiaat	206 774	15,4	103 411	50,0	11 302	5,5	7 267	3,5	64,3
25–29-vuotiaat	419 272	31,3	218 840	52,2	27 526	6,6	18 755	4,5	68,1
30–34-vuotiaat	424 772	31,7	236 314	55,6	32 759	7,7	22 683	5,3	69,2
35–39-vuotiaat	209 946	15,7	124 387	59,2	19 150	9,1	13 430	6,4	70,1
≥ 40-vuotiaat	48 815	3,6	30 541	62,6	5 309	10,9	3 715	7,6	70,0
Pariteetti									
0	555 722	41,4	302 031	54,3	39 562	7,1	27 521	5,0	69,6
1	449 320	33,5	241 026	53,6	32 090	7,1	21 721	4,8	67,7
2	201 673	15,0	111 148	55,1	15 177	7,5	10 250	5,1	67,5
≥ 3	132 694	9,9	74 184	55,9	10 553	8,0	7 162	5,4	67,9
Ei tietoa	1 704	0,1	757	44,4	97	5,7	60	3,5	61,9
Yliopistollisen sairaalan vastuualue									
HUS	474 053	35,3	256 864	54,2	30 466	6,4	21 124	4,5	69,3
TYKS	210 975	15,7	114 701	54,4	14 397	6,8	9 924	4,7	68,9
TAYS	260 502	19,4	142 864	54,8	19 034	7,3	12 975	5,0	68,2
KYS	187 344	14,0	103 573	55,3	16 165	8,6	10 608	5,7	65,6
OYS	204 499	15,2	110 005	53,8	17 361	8,5	12 050	5,9	69,4
Ei tietoa	3 740	0,3	1 139	30,5	56	1,5	33	0,9	58,9

Tulokset

	Synnytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Lääkekorvaus-oikeus		Korvausoikeudella lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	1 341 113	100,0	729 146	54,4	97 479	7,3	66 714	4,8	68,4
Sairaanhoidopiiri									
Helsinki ja Uusimaa	410 478	30,6	223 215	54,4	25 888	6,3	18 021	4,4	69,6
Varsinais-Suomi	110 235	8,2	63 542	57,6	7 803	7,1	5 327	4,8	68,3
Satakunta	50 380	3,8	27 430	54,4	3 392	6,7	2 379	4,7	70,1
Kanta-Häme	39 086	2,9	21 834	55,9	3 048	7,8	2 139	5,5	70,2
Pirkanmaa	125 451	9,4	69 453	55,4	9 114	7,3	6 187	4,9	67,9
Päijät-Häme	46 768	3,5	23 611	50,5	2 910	6,2	1 972	4,2	67,8
Kymenlaakso	36 831	2,7	19 703	53,5	2 521	6,8	1 710	4,6	67,8
Etelä-Karjala	26 744	2,0	13 946	52,1	2 057	7,7	1 393	5,2	67,7
Etelä-Savo	21 009	1,6	11 280	53,7	1 669	7,9	1 078	5,1	64,6
Itä-Savo	8 917	0,7	4 897	54,9	730	8,2	488	5,5	66,8
Pohjois-Karjala	37 089	2,8	19 890	53,6	3 419	9,2	2 242	6,0	65,6
Pohjois-Savo	57 035	4,3	34 567	60,6	5 255	9,2	3 459	6,1	65,8
Keski-Suomi	63 294	4,7	32 939	52,0	5 092	8,0	3 341	5,3	65,6
Etelä-Pohjanmaa	49 197	3,7	27 966	56,8	3 962	8,1	2 677	5,4	67,6
Vaasa	43 688	3,3	20 785	47,6	2 789	6,4	1 949	4,5	69,9
Keski-Pohjanmaa	22 241	1,7	12 003	54,0	1 671	7,5	1 243	5,6	74,4
Pohjois-Pohjanmaa	122 558	9,1	65 927	53,8	10 362	8,5	7 116	5,8	68,7
Kainuu	16 778	1,3	9 450	56,3	1 668	9,9	1 113	6,6	66,7
Länsi-Pohja	15 733	1,2	7 958	50,6	1 209	7,7	847	5,4	70,1
Lappi	27 189	2,0	14 667	53,9	2 451	9,0	1 731	6,4	70,6
Ahvenanmaa	6 672	0,5	2 944	44,1	413	6,2	269	4,0	65,1
Ulkomaat/ei tietoa	3 740	0,3	1 139	30,5	56	1,5	33	0,9	58,9
Sosioekonominen asema									
Ylempi toimihenkilö	195 887	14,6	104 559	53,4	13 401	6,8	9 269	4,7	69,2
Alempi toimihenkilö	420 004	31,3	230 107	54,8	32 939	7,8	22 742	5,4	69
Työntekijä	162 519	12,1	85 892	52,9	10 473	6,4	7 124	4,4	68
Opiskelija	109 403	8,2	55 329	50,6	7 316	6,7	4 866	4,4	66,5
Yrittäjä/freelancer	25 748	1,9	14 257	55,4	1 912	7,4	1 308	5,1	68,4
Muu	64 678	4,8	33 045	51,1	4 748	7,3	3 243	5,0	68,3
Ei tietoa	362 874	27,1	205 957	56,8	26 690	7,4	18 162	5,0	68,0
Tupakointi									
Ei tupakoinut	1 106 846	82,5	595 113	53,8	80 087	7,2	55 251	5,0	69,0
Tupakoi	193 952	14,5	112 517	58,0	14 411	7,4	9 467	4,9	65,7
Ei tietoa	40 315	3,0	21 516	53,4	2 981	7,4	1 996	5,0	67,0

¹ Osuus lääkekorvauksen oikeutetuista (n=97 479)

Sosioekonominen asema

Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna useimmin lääkkeitä hankkivat yrittäjät, maanviljelijät tai vapaan ammatin harjoittajat (freelancer), joista 55,4 prosenttia oli hankkinut korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 2). Vähiten lääkkeitä hankkivat puolestaan opiskelijat tai koululaiset (50,6 %). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä (7,8 %).

Tupakointi

Synnyttäneistä henkilöistä 14,5 prosenttia tupakoi raskauden aikana (taulukko 2). Tupakoitsijoista 58,0 prosenttia hankki korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana, kun vastaava osuus tupakoimattomilla oli 53,8 prosenttia. Pitkäaikaissairauksien yleisyydessä ja B-lausunnolla korvattavia lääkkeitä ostaneiden henkilöiden osuudessa ei ollut juurikaan eroa tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

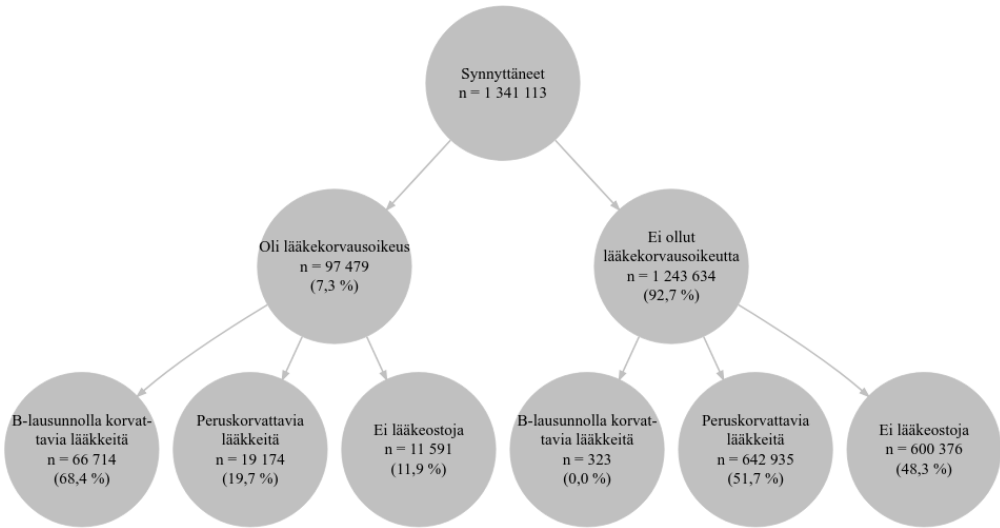
Pitkäaikaissairaudet

Synnyttäneistä 7,3 prosentilla eli 97 479 henkilöllä oli raskauden aikana voimassa oleva lääkekorvusoikeus vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 2). Lukuun sisältyvät myös korvusoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin. 88,1 prosenttia synnyttäjistä, joilla oli raskauden aikana ainakin yksi lääkehoitoa vaativa pitkäaikaissairaus, osti vähintään yhtä korvattavaa lääkettä. Hieman yli puolet synnyttäjistä, joilla ei ollut lääkekorvusoikeuksia, osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana.

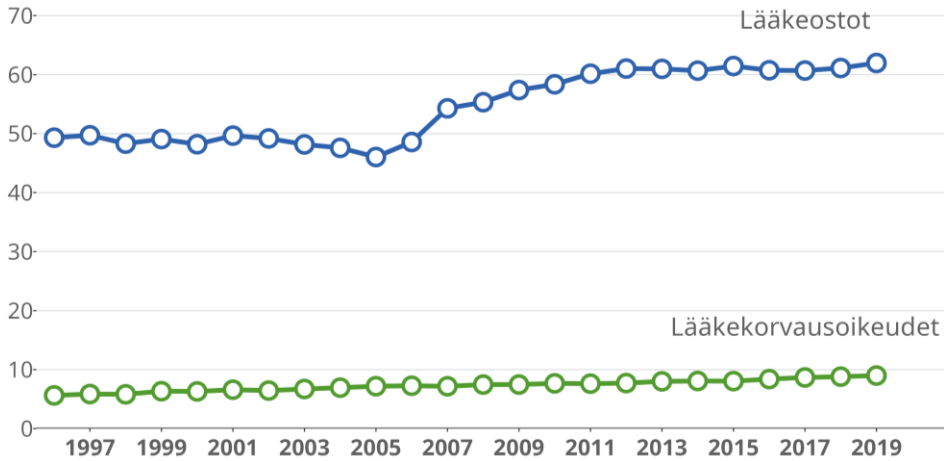
Vuosina 1996–2014 merkittäviä pitkäaikaissairauksia esiintyi 7,0 prosentilla synnyttäneistä, kun vastaava luku vuosina 2015–2019 synnyttäneillä oli 8,6 prosenttia. Lääkekorvaukseen oikeutettujen määrää suhteessa synnyttäneiden määrään on kasvanut varsin tasaisesti vuosittain ollen 5,6 prosenttia vuonna 1996 ja 9,0 prosenttia vuonna 2019 (kuvio 3). Lääkekorvaukseen oikeutetuista synnyttäneistä 11 583 henkilöllä eli 11,9 prosentilla, oli useampi kuin yksi lääkekorvusoikeus.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa synnyttäneiden määrään synnytyksen vuoden mukaan väheni lääkkeiden käyttö raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vuodesta 1996 (49,3 % synnyttäneistä) vuoteen 2005 (46,0 % synnyttäneistä) asti. Sitten lääkkeitä ostaneiden osuus on kasvanut yli 60 prosenttiin vuodesta 2011 eteenpäin (kuvio 3).

Tulokset



Kuvio 2. Sairausvakuutuksesta korvattavien lääkkeiden ostot raskausaikana korvauslajeittain vuosina 1996–2019 synnyttäneillä.



Kuvio 3. Raskausaikana lääkkeitä ostaneet ja B-lausunnolla lääkekorvaukseen oikeutetut. Osuus (%) kaikista vuosina¹ 1996–2019 synnyttäneistä synnytysvuoden mukaan.

¹ Vuoden 2006 alussa korvausjärjestelmässä ollut kiinteä ostokertakohtainen omavastuu poistui ja myös edullisimmat korvatut lääkeostot tulivat mukaan aineistoon.

Yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, ja lääkekorvausoikeus astmalääkkeisiin oli lähes kolmella prosentilla synnyttäneistä henkilöistä (taulukko 3, liite 3). Seuraavaksi yleisimmät sairaudet olivat kilpirauhasen vajaatoiminta, reumaattiset niveltulehdukset, epilepsia ja diabetes. Yleisimmistä lääkekorvaukseen oikeuttavista pitkäaikaissairauksista ainoastaan kilpirauhasen vajaatoiminnan ja kroonisen verenpainetaudin perusteella myönnettyjä lääkekorvausoikeuksia oli vuosina 2015–2019 selvästi vähemmän kuin sitä edeltävästi.

Vuosina 2015–2019 kaikista B-lausunolla korvausoikeuden saaneista henkilöistä 69,0 prosenttia hankki erityiskorvattuja tai rajoitetusti peruskorvattavia lääkkeitä raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen. Vastaava osuus vuosina 1996–2014 synnyttäneillä oli 68,3 prosenttia. B-lausunolla korvattavia lääkkeitä hankkineiden osuudet vaihtelivat huomattavasti eri sairauksissa (taulukko 3). Diabetesta ja kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista lähes jokainen oli ostanut lääkkeitä kyseisen sairauden vuoksi.

Lääkeostojen määrä

Synnyttäneillä ja raskausaikana lääkkeitä hankkineilla henkilöillä oli kullakin keskimäärin 3,3 lääkeostoa tarkasteluajanjaksolla. Yhteensä vuosina 1996–2019 synnyttäneet henkilöt tekivät kaikkiaan 2 233 455 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa. Näistä 87 prosenttia oli tavallisia peruskorvattavien lääkkeiden ostoja ja 13 prosenttia B-lausunolla korvattavien lääkkeiden ostoja.

Pieni mutta runsaasti lääkkeitä käyttävä väestönosa nostaa keskiarvoa. Ostojen lukumäärä kaikkien lääkkeitä ostaneiden synnyttäneiden henkilöiden keskuudessa vaihteli yhdestä reilusti yli sataan. Mediaani oli kaksi lääkeostoa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen. Kolmasosalla lääkeostoja tehneistä henkilöistä oli vain yksi lääkeosto ja neljäsosalla oli enemmän kuin neljä ostoa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä edeltävästi.

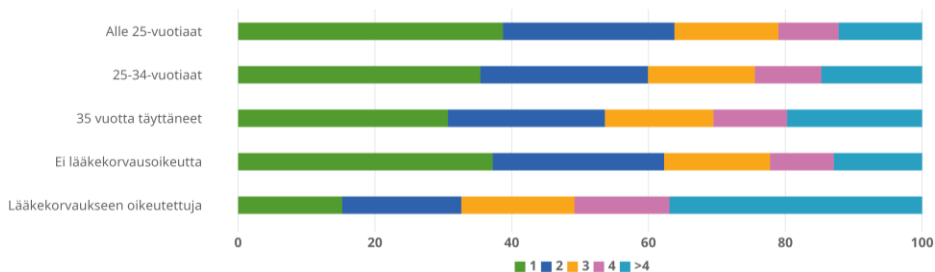
Viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää 35-vuotiailla ja sitä vanhemmilla sekä pitkäaikaissairailta synnyttäjillä (kuvio 4). Läkkeitä hankkineista synnyttäjistä, joilla oli lääkekorvausoikeus, runsas neljännes oli ostanut raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vähintään viittä eri lääkevalmistetta. Vähemmän kuin joka neljäs synnyttäneistä oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkevalmistetta.

Taulukko 3. Vuosina 1996–2019 synnyttäneiden yleisimmät lääkekorvaukseen oikeuttavat pitkäaikaissairaudet ja korvausoikeuden alaiset lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	Lääkekorvausoikeuksia						Korvausoikeudella lääkkeitä ostaneet			
	1996–2014			2015–2019			1996–2014		2015–2019	
	n	% ¹	% ²	n	% ¹	% ²	n	% ³	n	% ³
Astma ja muut krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	29 666	2,7	39,0	7 307	2,9	34,3	20 985	70,7	5 635	77,1
Kilpirauhasen vajaatoiminta	8 682	0,8	11,4	1 748	0,7	8,2	8 226	94,7	1 698	97,1
Sidekudossairaudet ja reumaattiset niveltulehdukset	6 940	0,6	9,1	2 617	1,1	12,3	3 548	51,1	1 535	58,7
Epilepsia	7 298	0,7	9,6	1 937	0,8	9,1	4 785	65,6	1 234	63,7
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti	6 012	0,6	7,9	2 204	0,9	10,3	4 717	78,5	1 733	78,6
Diabetes	6 039	0,6	7,9	2 052	0,8	9,6	5 873	97,3	2 021	98,5
Psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt	3 991	0,4	5,2	1 568	0,6	7,3	2 529	63,4	960	61,2
Krooninen verenpainetauti	3 680	0,3	4,8	370	0,1	1,7	2 795	76,0	236	63,8
MS-tauti	879	0,1	1,2	456	0,2	2,1	299	34,0	230	50,4
Leukemiat ja muut pahanlaatuiset veri- ja imukudostaudit	879	0,1	1,2	456	0,2	2,1	299	34,0	230	50,4
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	473	0,0	0,6	97	0,0	0,5	96	20,3	27	27,8
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	438	0,0	0,6	104	0,0	0,5	355	81,1	89	85,6
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	395	0,0	0,5	130	0,1	0,6	211	53,4	84	64,6
Glaukooma	356	0,0	0,5	131	0,1	0,6	217	61,0	81	61,8
Krooninen sydämen vajaatoiminta	365	0,0	0,5	68	0,0	0,3	86	23,6	19	27,9

¹ Osuus kaikista synnytyksistä n= 1 091 940 vuosina 1996–2014 ja n=249 173 vuosina 2015–2019.
² Osuus lääkekorvaukseen oikeutetuista n= 76 145 vuosina 1996–2014 ja n=21 334 vuosina 2015–2019. ³ Lääkkeitä ostaneiden osuus kaikista kyseisen sairauden lääkekorvaukseen oikeutetuista.

Tulokset



Kuvio 4. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Osuus (%) lääkevalmisteita hankkineista synnyttäneistä vuosina 1996–2019.

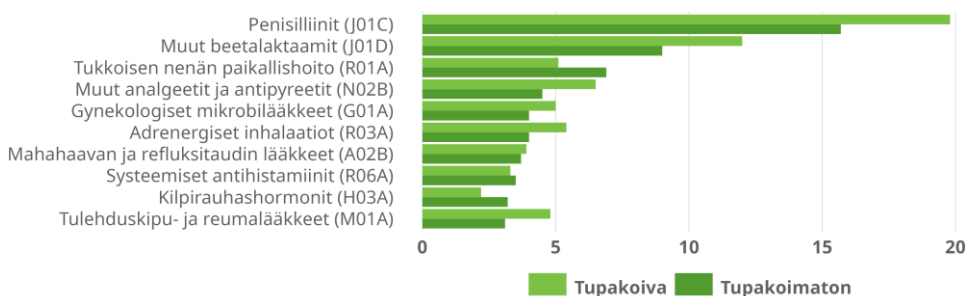
Käytetyimmät lääkkeet

Käytetyin lääkeryhmä ATC-3-tasolla oli penisilliinit (J01C), joita hankki 17,5 prosenttia synnyttäneistä vuosina 2015–2019 (taulukko 4). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet (J01D). Antibioottien raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö on vähentynyt, kun taas lääkkeiden käyttö muissa yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä on lisääntynyt vuosina 2015–2019 verrattuna aiempiin vuosiin. Eniten on lisääntynyt muiden analgeettien ja antipyreettien (N02B) käyttö käsittäen 11,9 prosenttia synnyttäneistä vuosina 2015–2019.

Taulukko 4. Vuosina 1996–2019 synnyttäneiden yleisimmin käytetyt lääkeryh-
mät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	ATC- koodi	Lääkkeitä ostaneet			
		1996–2014		2015–2019	
Lääkeryhmä		n	% ¹	n	% ¹
Beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit	J01C	193 726	17,7	43 724	17,5
Muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet	J01D	117 290	10,7	20 383	8,2
Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet	R01A	71 215	6,5	24 257	9,7
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01A	51 986	4,8	18 633	7,5
Muut analgeetit ja antipyreetit	N02B	39 060	3,6	29 609	11,9
Adrenergiset inhalaatiot	R03A	45 147	4,1	15 932	6,4
Mikrobilääkkeet, lukuun ottamatta yhdistelmävalmisteita kortikosteroidien kanssa	G01A	53 510	4,9	3 950	1,6
Maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluksitau- din hoitoon tarkoitetut valmisteet	A02B	31 092	2,8	24 169	9,7
Systeemiset antihistamiinit	R06A	36 896	3,4	16 969	6,8
Makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit	J01F	40 369	3,7	4 747	1,9
Kilpirauhashormonit	H03A	24 411	2,2	16 507	6,6
Masennuslääkkeet	N06A	29 429	2,7	11 159	4,5
Muut ahtauttavien hengitystiesairauksien lää- kkeet, inhalaatiot	R03B	29 817	2,7	8 871	3,6
Kortikosteroidit	D07A	28 912	2,6	8 844	3,5
Gonadotropiinit ja muut ovulaation stimuloijat	G03G	26 259	2,4	7 184	2,9
¹ Osuus kaikista synnytyksistä n= 1 091 940 vuosina 1996–2014 ja n=249 173 vuosina 2015–2019.					

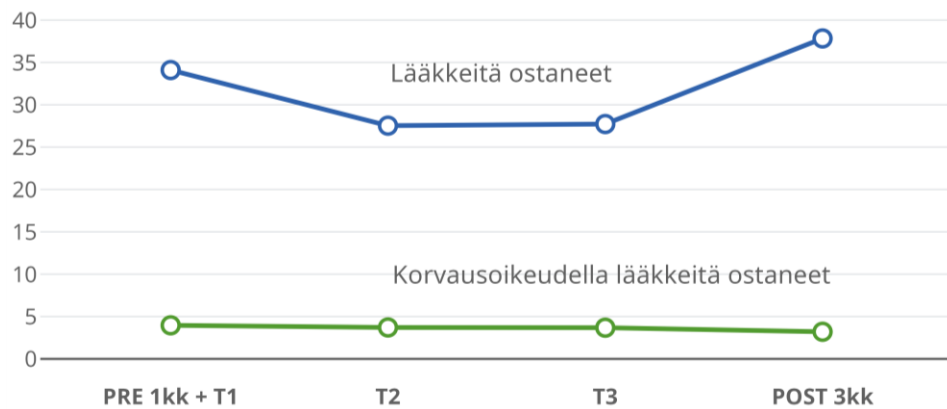
Tieto raskaudenaikaisesta tupakoinnista oli tiedossa 97,0 prosentilla synnyttäneistä (taulukko 2). Tupakoineet hankkivat tupakoimattomia useammin penisilliinejä (J01C) ja muita beetaalaktaamirakenteisia bakteerilääkkeitä (J01D) kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 5). Yleisimmin ostetuista lääkeryhmistä myös muiden analgeettien ja antipyreettien (N02B) sekä tulehduskipu- ja reumalääkkeiden (M01A) käyttö oli jonkin verran yleisempää tupakoineilla kuin tupakoimattomilla. Kilpirauhasharmonien (H03A) ja nenän tukkoisuutta lievittävien paikallisvalmisteiden (R01A) käyttö oli puolestaan tavallisempaa tupakoimattomilla kuin tupakoineilla henkilöillä.



Kuvio 5. Yleisimmin ostetut lääkeryhmät raskausaikana tupakoineilla ja tupakoimattomilla henkilöillä. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2019 synnyttäneistä.

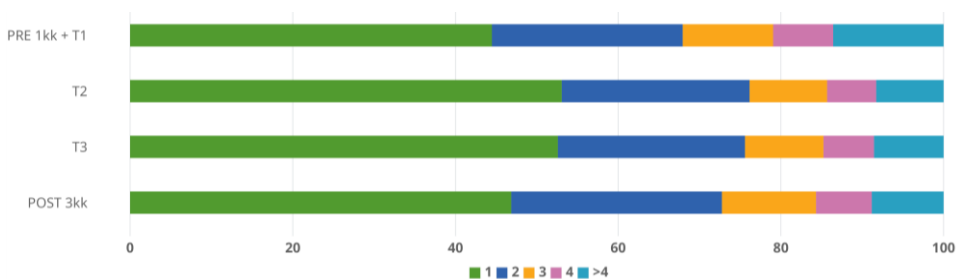
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa

Kaikkiaan 53,6 prosenttia synnyttäneistä hankki mitä tahansa sairausvakuutuksesta korvattavia lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Lääkkeitä ostaneiden määrä oli kuukausi ennen raskautta ja/tai ensimmäisellä raskauskolmanneksella selvästi toista ja kolmatta raskauskolmannekselta suurempi (kuvio 6). Lääkeostot myös lisääntyivät raskauden jälkeen selvästi loppuraskauteen verrattuna. Tarkasteltaessa ainoastaan erityiskorvattuja ja rajoitetusti peruskorvattuja lääkkeitä, lääkkeitä käytettiin vähemmän raskauden edetessä ja synnytyksen jälkeen.



Kuvio 6. Synnyttäneiden henkilöiden lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2019 synnyttäneistä.

Hankittujen lääkeaineiden lukumäärät vähenivät hieman raskauden edetessä (kuvio 7). Raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana 44,7 prosenttia lääkkeitä hankkineista naisista osti vain yhtä lääkevalmistetta ja 32,1 prosenttia vähintään kolmea. Viimeisellä raskauskolmanneksella vain yhtä lääketta ostaneiden osuus kaikista jaksolla tehdyistä ostoista oli 52,6 prosenttia. Vähintään kolmea lääkevalmistetta ostaneita oli 24,4 prosenttia.

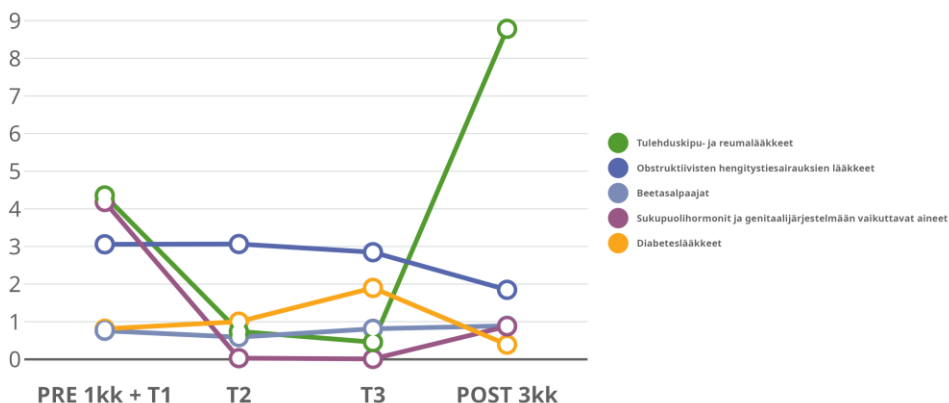


Kuvio 7. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) ajanjaksolla lääkevalmisteita hankkineista vuosina 1996–2019 synnyttäneistä.

Systemiset bakteerilääkkeet olivat ylivoimaisesti käytetyin lääkeryhmä kaikissa raskauden vaiheissa. Niitä hankki joka kymmenes synnyttäjä jokaisella raskauskolmanneksella ja joka viides raskauden jälkeen. Toiseksi käytetyin lääkeryhmä sen sijaan vaihteli raskauden eri vaiheissa. Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet olivat systemisten bakteerilääkkeiden jälkeen käytetyin lääkeryhmä viimeisellä raskauskolmanneksella.

Tulehduskipu- ja reumalääkeostot vähenivät selvästi raskauden edetessä, mutta vastaavasti lisääntyivät voimakkaasti raskauden jälkeen (kuvio 8). Sukupuolihormoneita ja genitaalijärjestelmään vaikuttavia aineita ei ostettu käytännössä lainkaan toisella eikä kolmannella raskauskolmanneksella.

Diabeteslääkkeiden käyttö lisääntyi hieman toisella ja erityisesti kolmannella raskauskolmanneksella. Käytön lisääntyminen kuvastaa sitä, että osalla raskaana olevista raskausdiabeteksen ensisijainen hoito – eli ruokavalio ja liikunta – ei ole riittävä, vaan syntyvän lapsen hyvinvoinnin turvaamiseksi tarvitaan lisäksi lääkehoitoa. Myös beetasalpaajien käyttö lisääntyi raskauden kuluessa ja oli vielä synnytyksen jälkeenkin hieman suurempaa kuin alkuraskaudessa. Tätä selittänee ainakin osittain hypertensiivisten raskauskomplikaatioiden hoito, joka voi jatkua vielä synnytyksen jälkeenkin.

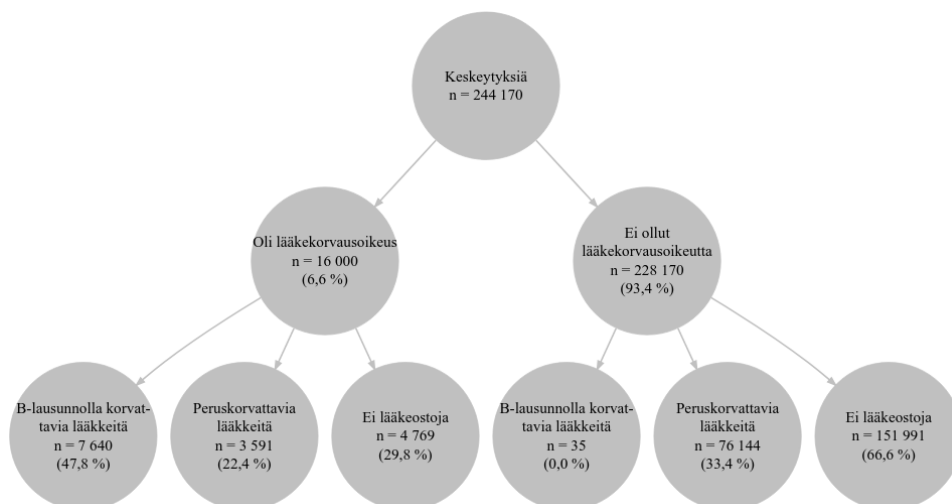


Kuvio 8. Eräitä käytetyimpiä lääkeryhmiä ATC-2 -tasolla raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2019 synnyttäneistä.

Keskeytykseen johtaneet raskaudet

Aineistoon kuului 244 170 raskaudenkeskeytystä vuosina 1996–2019 (kuvio 1 ja kuvio 9). Raskauden keskeyttäneistä 6,6 prosentilla eli 16 000 henkilöllä oli raskauden aikana voimassa oleva lääkekorvausoikeus vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 9, taulukko 5). Lukuun sisältyvät myös korvausoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin.

70,2 prosenttia raskauden keskeyttäneistä henkilöistä, joilla oli raskauden aikana ainakin yksi lääkehoitoa vaativa pitkäaikaissairaus, osti vähintään yhtä korvattavaa lääkettä raskausaikana ja/tai kuukausi ennen raskautta. Kolmannes raskauden keskeyttäneistä henkilöistä, joilla ei ollut voimassa olevia lääkekorvausoikeuksia, osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana.



Kuvio 9. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääkeostot raskausaikana korvauslajeittain vuosina 1996–2019 raskauden keskeyttäneillä henkilöillä.

Ikä

Raskauden keskeyttäneistä 44 prosenttia oli alle 25-vuotiaita (taulukko 5). Lääkkeiden käyttö lisääntyi selvästi iän myötä. Iän myötä lisääntyivät myös pitkäaikaissairautensa vuoksi lääkekorvaukseen oikeutettujen henkilöiden osuus kaikista raskauden keskeyttäneistä sekä niiden henkilöiden osuus, jotka ostivat raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen lääkekorvauksen alaisia lääkkeitä.

Taulukko 5. Vuosina 1996–2019 raskauden keskeyttäneiden lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan

	Keskeytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Lääkekorvaus-oikeus		Korvausoikeudella lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	244 170	100,0	87 410	35,8	16 000	6,6	6 027	2,8	43,3
Ikäryhmä									
Alle 20-vuotiaat	45 252	18,5	12 826	28,3	1 813	4,0	787	1,7	43,4
20–24-vuotiaat	62 450	25,6	20 540	32,9	3 181	5,1	1 402	2,2	44,1
25–29-vuotiaat	49 714	20,4	18 617	37,4	3 360	6,8	1 582	3,2	47,1
30–34-vuotiaat	41 648	17,1	16 661	40,0	3 335	8,0	1 610	3,9	48,3
35–39-vuotiaat	30 917	12,7	12 760	41,3	2 865	9,3	1 494	4,8	52,1
≥ 40-vuotiaat	14 189	5,8	6 006	42,3	1 446	10,2	765	5,4	52,9
Pariteetti									
0	124 137	50,8	42 056	33,9	7 154	5,8	3 481	2,8	48,7
1	45 548	18,7	17 058	37,5	3 227	7,1	1 560	3,4	48,3
2	45 323	18,6	17 241	38,0	3 371	7,4	1 579	3,5	46,8
≥3	29 156	11,9	11 054	37,9	2 247	7,7	1 019	3,5	45,3
Ei tietoa	6	0,0	1	16,7	1	16,7	1	16,7	100,0
Sosioekonominen asema									
Ylempi toimihenkilö	10 547	4,3	3 799	36,0	721	6,8	346	3,3	48,0
Alempi toimihenkilö	37 423	15,3	13 531	36,2	2 784	7,4	1 374	3,7	49,4
Työntekijä	25 298	10,4	8 733	34,5	1 529	6,0	717	2,8	46,9
Opiskelija	43 938	18,0	12 533	28,5	2 076	4,7	931	2,1	44,8
Yrittäjä/freelancer	2 506	1,0	881	35,2	166	6,6	78	3,1	47,0
Muu	9 572	3,9	3 156	33,0	657	6,9	340	3,6	51,8
Ei tietoa	114 886	47,1	44 777	39,0	8 067	7,0	3 854	3,4	47,8
Yliopistollisen sairaalan vastualue									
HUS	97 297	39,8	33 066	34,0	5 580	5,7	2 602	2,7	46,6
TYKS	38 507	15,8	14 364	37,3	2 372	6,2	1 111	2,9	46,8
TAYS	44 500	18,2	17 094	38,4	3 012	6,8	1 500	3,4	49,8
KYS	31 932	13,1	12 612	39,5	2 507	7,9	1 172	3,7	46,7
OYS	31 692	13,0	10 256	32,4	2 527	8,0	1 254	4,0	49,6
Ei tietoa	242	0,1	18	7,4	2	0,8	1	0,4	50

	Keskeytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Lääkekorvaus-oikeus		Korvausoikeudella lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	244 170	100,0	87 410	35,8	16 000	6,6	6 027	2,8	43,3
Sairaanhoitopiiri									
Helsinki ja Uusimaa	84 852	34,8	28 649	33,8	4 804	5,7	2 257	2,7	47,0
Varsinais-Suomi	21 533	8,8	9 102	42,3	1 335	6,2	608	2,8	45,5
Satakunta	9 043	3,7	3 058	33,8	573	6,3	284	3,1	49,6
Kanta-Häme	7 359	3,0	2 909	39,5	541	7,4	271	3,7	50,1
Pirkanmaa	21 328	8,7	8 847	41,5	1 434	6,7	699	3,3	48,7
Päijät-Häme	9 570	3,9	3 152	32,9	584	6,1	289	3,0	49,5
Kymenlaakso	7 705	3,2	2 904	37,7	459	6,0	207	2,7	45,1
Etelä-Karjala	4 740	1,9	1 513	31,9	317	6,7	138	2,9	43,5
Etelä-Savon	3 412	1,4	1 175	34,4	247	7,2	115	3,4	46,6
Itä-Savo	1 678	0,7	611	36,4	85	5,1	44	2,6	51,8
Pohjois-Karjala	6 650	2,7	2 463	37,0	574	8,6	269	4,0	46,9
Pohjois-Savo	10 043	4,1	4 243	42,2	852	8,5	398	4,0	46,7
Keski-Suomi	10 149	4,2	4 120	40,6	749	7,4	346	3,4	46,2
Etelä-Pohjanmaa	6 243	2,6	2 186	35,0	453	7,3	241	3,9	53,2
Vaasa	6 264	2,6	1 756	28,0	384	6,1	179	2,9	46,6
Keski-Pohjanmaa	2 609	1,1	794	30,4	138	5,3	78	3,0	56,5
Pohjois-Pohjanmaa	16 657	6,8	5 558	33,4	1 352	8,1	665	4,0	49,2
Kainuu	2 639	1,1	886	33,6	249	9,4	112	4,2	45,0
Länsi-Pohja	3 416	1,4	950	27,8	237	6,9	124	3,6	52,3
Lappi	6 371	2,6	2 068	32,5	551	8,6	275	4,3	49,9
Ahvenanmaa	1 667	0,7	448	26,9	80	4,8	40	2,4	50,0
Ulkomaat/ei tietoa	242	0,1	18	7,4	2	0,8	1	0,4	50,0
¹ Osuus lääkekorvaukseen oikeutetuista (n=16 000)									

Pariteetti

Hieman yli puolella raskauden keskeyttäneistä henkilöistä ei ollut aiempia synnytyksiä (taulukko 5). Vähintään kolme kertaa synnyttäneitä oli 11,9 prosenttia kaikista raskauden keskeyttäneistä. Lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairauksien esiintyvyys oli keskimääräistä yleisempää henkilöillä, joilla oli aikaisempia synnytyksiä.

Sosioekonominen asema

Eniten raskauden keskeytyksiä tehtiin opiskelijoille, mutta tieto sosioekonomisesta asemasta puuttui 47,1 prosentilta raskauden keskeyttäneistä henkilöistä (taulukko 5). Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna useimmin lääkkeitä hankkivat alemmat toimihenkilöt, joista 36,2 prosenttia oli hankkinut korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Vähiten lääkkeitä hankkivat puolestaan opiskelijat tai koululaiset (28,5 %). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä, mutta erot sosioekonomisten luokkien välillä olivat pääsääntöisesti verrattain pieniä.

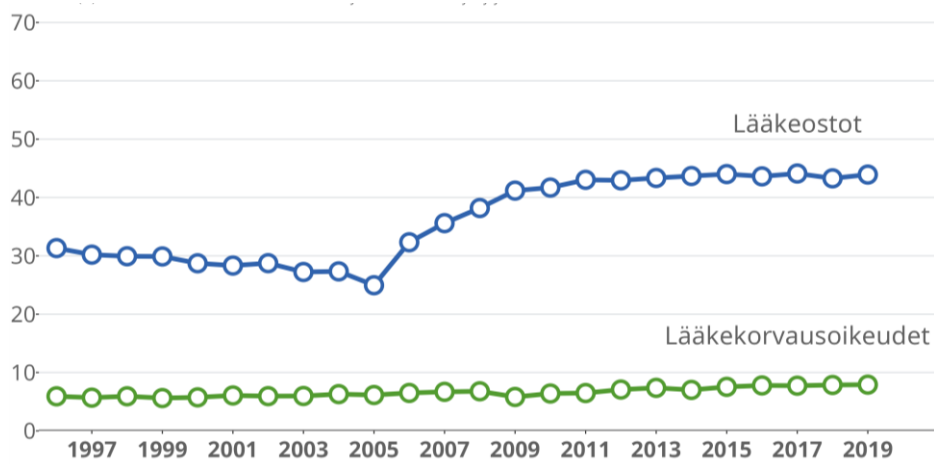
Asuinalue

Neljä kymmenestä raskaudenkeskeytyksestä tehtiin HUS:n erityisvastuualueella (taulukko 5). Raskauden keskeyttäneillä lääkkeiden käyttö oli yleisintä Kuopion yliopistollisen sairaalan vastuualueella ja se vaihteli vielä selvemmin sairaanhoitopiireittäin. Vähiten lääkkeitä hankittiin Ahvenanmaalla, jossa 27 prosenttia raskauden keskeyttäneistä osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Yleisintä lääkkeiden käyttö oli puolestaan Pohjois-Savossa, jossa lääkkeitä hankki 42,2 prosenttia raskauden keskeyttäneistä naisista. Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla myös raskauden keskeyttäneillä.

Pitkäaikaissairaudet

Vuosina 1996–2014 merkittäviä pitkäaikaissairauksia esiintyi 6,3 prosentilla raskauden keskeyttäneistä, kun vastaava luku vuosina 2015–2019 oli 7,8 prosenttia. Lääkekorvaukseen oikeutettujen määrä suhteessa raskauden keskeyttäneiden määrään on kasvanut maltillisesti vuodesta 1996 (5,9 %) vuoteen 2019 (7,9 %) (kuvio 10). Lääkekorvaukseen oikeutetuista 2 132 henkilöllä eli 13,3 prosentilla oli useampi kuin yksi lääkekorvausoikeus.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa raskauden keskeyttäneiden määrään keskeytysvuoden mukaan väheni lääkkeiden käyttö raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vuodesta 1996 (31,3 % keskeyttäneistä) vuoteen 2005 (25,0 %) asti. Läkkeitä ostaneiden osuus on ollut yli 40 prosenttia vuodesta 2009 lähtien (kuvio 10).



Kuvio 10. Raskausaikana lääkkeitä ostaneet ja B-lausunnolla lääkekorvaukseen oikeutetut. Osuus (%) kaikista vuosina¹ 1996–2019 raskauden keskeyttäneistä keskeytysvuoden mukaan.

¹ Vuoden 2006 alussa korvausjärjestelmässä ollut kiinteä ostokertakohtainen omavastuu poistui ja myös edullisimmat korvatut lääkeostot tulivat mukaan aineistoon.

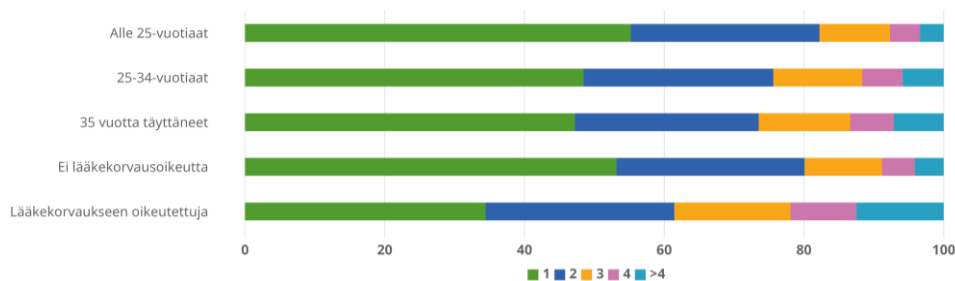
Yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, ja lääkekorvausoikeus astmalääkkeisiin oli 2,1 prosentilla raskauden keskeyttäneistä henkilöistä. Seuraavaksi yleisimmät sairaudet olivat epilepsia sekä psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt, joita esiintyi 0,8-0,9 prosentilla raskauden keskeytykseen päätyneistä henkilöistä. Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja diabetesta sairasti 0,6 prosenttia raskauden keskeyttäneistä.

Lääkeostojen määrä

Kaikkiaan vuosina 1996–2019 raskautensa keskeyttäneet henkilöt tekivät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana 202 833 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa. Ostetuista lääkkeistä 92,4 prosenttia oli peruskorvattavia ja 7,6 prosenttia B-lausunnolla korvattavia lääkkeitä.

Raskauden keskeyttäneillä ja raskausaikana lääkkeitä ostaneilla henkilöillä oli kuitenkin keskimäärin 2,3 lääkeostoa tarkasteluajanjaksolla. Vajaalla puolella (46,0 %) lääkkeitä ostaneista henkilöistä oli vain yksi lääkeosto ja vajaalla kymmenyksellä (9,8 %) oli enemmän kuin neljä ostoa.

Raskauden keskeyttäneen henkilön ikä ei suuresti vaikuttanut raskausaikaisten lääkeostojen määrään (kuvio 11). Raskauden keskeytykseen päätyneistä henkilöistä, joilla oli voimassa oleva lääkekorvausoikeus, reilu kolmannes oli hankkinut vain yhtä lääkevalmistetta. Vastaavasti henkilöistä, joilla ei ollut pitkäaikaissairauksia, yli puolet oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkevalmistetta ja vain viidennes vähintään kolmea lääkevalmistetta.



Kuvio 11. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Osuus (%) lääkevalmisteita hankkineista raskauden keskeyttäneistä vuosina 1996–2019.

Käytetyimmät lääkkeet

Käytetyin lääkeryhmä ATC-3-tasolla oli tulehduskipu- ja reumalääkkeet, joita hankki 13,7 prosenttia keskeytykseen päätyneistä vuosina 2015–2019 (taulukko 6). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat penisilliinit. Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö on lisääntynyt lähes kaikissa yleisimmissä lääkeryhmissä vuosina 2015–2019 verrattuna aiempiin vuosiin. Eniten on lisääntynyt muiden analgeettien ja antipyreettien (N02B) käyttö käsittäen 7,7 prosenttia raskauden keskeyttäneistä vuosina 2015–2019.

Taulukko 6. Vuosina 1996–2019 raskauden keskeyttäneiden yleisimmin käytetyt lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet			
		1996–2014		2015–2019	
Lääkeryhmä		n	% ¹	n	% ¹
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01A	13 222	6,7	6 213	13,7
Beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit	J01C	11 648	5,9	3 271	7,2
Masennuslääkkeet	N06A	10 046	5,1	3 283	7,2
Muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet	J01D	7 029	3,5	1 357	3,0
Opioidit	N02A	5 139	2,6	2 888	6,4
Makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit	J01F	4 738	2,4	463	1,0
Tetrasykliinit	J01A	3 987	2,0	629	1,4
Systeemiset sienilääkkeet	J02A	3 891	2,0	560	1,2
Adrenergiset inhalaatiot	R03A	3 680	1,9	1 392	3,1
Systeemiset antihistamiinit	R06A	3 474	1,7	953	2,1
Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet	N05B	3 145	1,6	1 079	2,4
Muut analgeetit ja antipyreetit	N02B	3 027	1,5	3 498	7,7
Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet	R01A	2 692	1,4	1 069	2,4
Maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluktaudin hoitoon tarkoitetut valmisteet	A02B	2 629	1,3	1 035	2,3
Keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit	M03B	2 582	1,3	893	2,0
¹ Osuus kaikista raskaudenkeskeytyksistä n= 198 826 vuosina 1996–2014 ja n=45 344 vuosina 2015–2019.					

Raskaudenaikainen lääkehoito ja perinataaliterveys

Tutkittaessa raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutuksia perinataaliterveyteen, analyyseissä huomioitiin ainoastaan yksisikiöisistä raskauksista syntyneet lapset (n=1 321 160). Näistä raskauksista 99,7 prosenttia päättyi elävän ja 0,3 prosenttia kuolleen lapsen syntymään.

Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisissä raskauksissa

Kaikkiaan 54,2 prosenttia synnyttäneistä hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana, kun huomioitiin ainoastaan yksisikiöiset raskaudet. Lääkkeiden käyttö on selvästi lisääntynyt viimeisen viiden vuoden aikana, jolloin useampi kuin kuusi kymmenestä synnyttäjistä teki vähintään yhden korvattun lääkeoston raskausaikana tai kuukausi ennen raskautta (taulukko 7).

Lääkkeiden käyttö vuosina 2015–2019 verrattuna aiempiin vuosiin on lisääntynyt kaikissa raskauden vaiheissa. Kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksella neljä raskaana olevaa kymmenestä käytti vähintään yhtä lääkettä. Toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella lääkkeitä osti reilu kolmasosa synnyttäneistä.

Jatkua altistuminen oli lapsella silloin, kun odottaja oli käyttänyt jotakin lääkettä kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksella sekä kaikilla raskauskolmanneksilla (PRE 1 kk + T1, T2 ja T3) synnytykseen asti tai (PRE 1 kk + T1 + T2) mikäli raskaus päättyi ennen 3. raskauskolmanneksella. Myös kaikissa raskaudenvaiheissa altistuneiden määrä on kasvanut vajaasta 9 prosentista vuosina 1996–2014 noin 16 prosenttiin vuosina 2015–2019.

Taulukko 7. Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla altistumisjakson mukaan

Raskauden vaihe	Lääkealtistus 1996–2014		Lääkealtistus 2015–2019	
	n	%	n	%
Kuukausi ennen ja/tai raskausaika	565 878	52,6	150 113	61,1
Kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmanneksella	349 531	32,5	98 144	39,9
2. raskauskolmanneksella	277 875	25,8	85 270	34,7
3. raskauskolmanneksella	278 634	25,9	87 310	35,5
Jatkuva altistuminen	95 542	8,9	39 842	16,2

Altistuminen mille tahansa lääkkeelle kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lisäsi kaikkien tutkittujen perinataalikomplikaatioiden riskiä (taulukko 8). Tulokset olivat, kuolleisuutta lukuun ottamatta, tilastollisesti merkitseviä senkin jälkeen, kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioitiin. Eniten lääkealtistuminen lisäsi riskiä syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena ja riskiä syntyä enneaikaisesti. Lääkkeille altistuneilla oli 23 prosenttia (95 %:n luottamusväli 21–25 prosenttia) suurempi riski syntyä enneaikaisesti ja 26 prosenttia (95 %:n luottamusväli 23–28 prosenttia) suurempi riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA).

Eri raskauden vaiheista, altistuminen mille tahansa lääkkeelle raskauden 2. raskauskolmanneksella lisäsi voimakkaimmin kaikkien tutkittujen perinataalikomplikaatioiden riskiä. Altistumattomiin nähden näissä perinataaliongelmassa riski oli 13–39 prosenttia suurempi synnyttäjän taustatekijät huomioiden. Loppuraskauden, eli 3. raskauskolmanneksen, lääkealtistus puolestaan vähensi merkitsevästi pienipainoisuuden riskiä, vakioitu OR 0,87 (95 %:n luottamusväli 0,85–0,89) ja erityisesti kuolleena syntymisen ja imeväiskuolleisuuden riskiä, vakioitu OR 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,58–0,65) samalla jaksolla altistumattomiin lapsiin verrattuna.

Lääkealtistumista arvioitiin myös sen intensiteetin mukaisesti. Syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut jatkuva lääkealtistuminen, oli kaikilla perinataalimittareilla laskettuna enemmän ongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneilla. Altistumattomiin nähden perinataaliongelmien riski oli 19–67 prosenttia korkeampi synnyttäjän taustatekijät huomioiden. Eniten jatkuva altistuminen lisäsi riskiä syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena, vakioitu OR 1,67 (95 %:n luottamusväli 1,62–1,72).

Taulukko 8. Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön yhteys perinataaliterveyteen yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla altistumisjakson mukaan

	Lääkealtistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
1 kk ennen ja/tai raskausaika				
Ennenaikaisuus	4,5 %	3,6 %	1,28 (1,26–1,30)	1,23 (1,21–1,25)
Pienipainoisuus	3,5 %	2,9 %	1,18 (1,16–1,21)	1,14 (1,12–1,17)
SGA	3,7 %	3,3 %	1,10 (1,08–1,12)	1,08 (1,06–1,10)
LGA	2,9 %	2,3 %	1,28 (1,25–1,31)	1,26 (1,23–1,28)
Kuolleisuus	0,6 %	0,5 %	1,08 (1,03–1,13)	1,01 (0,96–1,06)
1 kk ennen ja/tai 1. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	4,9 %	3,7 %	1,37 (1,34–1,39)	1,29 (1,27–1,31)
Pienipainoisuus	3,7 %	2,9 %	1,26 (1,24–1,29)	1,19 (1,17–1,21)
SGA	3,8 %	3,3 %	1,14 (1,12–1,17)	1,08 (1,06–1,11)
LGA	3,0 %	2,4 %	1,25 (1,22–1,28)	1,26 (1,23–1,28)
Kuolleisuus	0,6 %	0,5 %	1,13 (1,08–1,19)	1,05 (1,00–1,10)
2. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,1 %	3,7 %	1,44 (1,41–1,47)	1,39 (1,37–1,42)
Pienipainoisuus	3,9 %	2,9 %	1,34 (1,32–1,37)	1,31 (1,28–1,34)
SGA	3,9 %	3,4 %	1,14 (1,12–1,16)	1,13 (1,11–1,15)
LGA	3,3 %	2,4 %	1,41 (1,38–1,44)	1,35 (1,32–1,38)
Kuolleisuus	0,6 %	0,5 %	1,29 (1,22–1,35)	1,18 (1,12–1,24)
3. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	4,1 %	3,9 %	1,02 (1,00–1,04)	0,98 (0,96–1,00)
Pienipainoisuus	3,0 %	3,1 %	0,89 (0,87–0,91)	0,87 (0,85–0,89)
SGA	3,7 %	3,4 %	1,07 (1,05–1,10)	1,07 (1,05–1,10)
LGA	3,3 %	2,3 %	1,45 (1,42–1,48)	1,37 (1,34–1,40)
Kuolleisuus	0,4 %	0,5 %	0,68 (0,64–0,72)	0,62 (0,58–0,65)
Jatkuva altistus				
Ennenaikaisuus	5,5 %	3,9 %	1,48 (1,44–1,52)	1,37 (1,33–1,40)
Pienipainoisuus	3,9 %	3,1 %	1,27 (1,24–1,31)	1,19 (1,15–1,22)
SGA	4,3 %	3,4 %	1,24 (1,21–1,28)	1,20 (1,16–1,23)
LGA	4,1 %	2,4 %	1,78 (1,73–1,83)	1,67 (1,62–1,72)
Kuolleisuus	0,7 %	0,5 %	1,39 (1,30–1,49)	1,19 (1,11–1,28)
<p>Ennenaikaisuus = raskauden kesto alle 37 raskausviikkoa; Pienipainoisuus = syntymäpaino alle 2500 grammaa; LGA = suuri raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, SGA = pieni raskauden keston suhteutettu syntymäpaino; Kuolleisuus = kuolleena syntynyt lapsi / kuolema imeväisiässä (0–364 vrk);</p> <p>¹Vakioitu lapsen syntymävuosi;</p> <p>²Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi,</p>				

Taulukko 9. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys ennenaikaisuuteen, eli raskaudenkesto on alle 37 viikkoa, yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-3-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A02B	4,3	4,5	1,02 (0,98–1,06)	0,94 (0,90–0,98)
A04A	5,9	4,5	1,43 (1,09–1,87)	1,37 (1,04–1,80)
A05A	8,2	4,5	2,01 (1,84–2,19)	1,94 (1,78–2,12)
A07E	5,9	4,5	1,37 (1,26–1,50)	1,33 (1,21–1,45)
A10A	14,1	4,2	3,83 (3,68–4,00)	3,68 (3,53–3,83)
A10B	6,9	4,5	1,71 (1,60–1,83)	1,50 (1,40–1,61)
A12A	6,9	4,5	1,64 (1,46–1,83)	1,50 (1,34–1,68)
B01A	7,5	4,4	1,81 (1,71–1,93)	1,71 (1,61–1,81)
B02A	12,9	4,5	3,27 (2,92–3,66)	3,18 (2,84–3,56)
C01D	14,1	4,5	3,35 (2,83–3,95)	3,54 (3,00–4,19)
C05A	3,5	4,5	0,75 (0,65–0,86)	0,76 (0,66–0,87)
C07A	10,4	4,3	2,51 (2,39–2,64)	2,41 (2,29–2,53)
C08C	19,6	4,4	5,32 (4,98–5,68)	5,11 (4,78–5,46)
C09A	19,7	4,5	5,18 (4,38–6,13)	4,80 (4,05–5,68)
C09C	11,2	4,5	2,83 (2,31–3,46)	2,44 (1,99–2,99)
C10A	16,1	4,5	4,09 (3,35–5,01)	3,79 (3,09–4,64)
D02A	3,3	4,5	0,78 (0,64–0,96)	0,72 (0,59–0,88)
D06A	3,3	4,5	0,67 (0,50–0,89)	0,74 (0,55–0,99)
D07A	3,9	4,5	0,86 (0,82–0,91)	0,86 (0,82–0,91)
D07B	3,8	4,5	0,83 (0,74–0,93)	0,86 (0,77–0,97)
D07C	3,9	4,5	0,81 (0,71–0,93)	0,86 (0,75–0,99)
G01A	4,7	4,5	0,99 (0,95–1,03)	1,07 (1,03–1,11)
G02C	9,2	4,5	2,03 (1,75–2,36)	2,00 (1,72–2,33)
G03C	8,1	4,5	1,95 (1,81–2,11)	1,62 (1,50–1,76)
G03D	6,9	4,4	1,52 (1,44–1,60)	1,47 (1,39–1,55)
G03G	6,8	4,4	1,58 (1,51–1,66)	1,37 (1,31–1,44)
H01C	7,1	4,4	1,69 (1,58–1,80)	1,38 (1,29–1,47)
H02A	8,0	4,4	1,90 (1,78–2,02)	1,81 (1,70–1,93)
H03A	5,3	4,5	1,28 (1,22–1,34)	1,16 (1,11–1,22)
H03B	6,6	4,5	1,56 (1,21–2,02)	1,56 (1,20–2,01)
H04A	29,3	4,5	8,92 (7,80–10,21)	8,63 (7,54–9,88)
J01C	4,0	4,7	0,85 (0,83–0,87)	0,88 (0,86–0,90)
J01D	4,6	4,5	1,01 (0,98–1,04)	1,05 (1,02–1,08)
J01M	5,4	4,5	1,21 (1,07–1,36)	1,18 (1,05–1,33)
J01X	5,4	4,5	1,10 (0,95–1,28)	1,19 (1,03–1,38)
J05A	2,6 %	4,6 %	0,59 (0,54–0,64)	0,55 (0,50–0,59)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
L02A	7,8 %	4,5 %	1,73 (1,55–1,93)	1,50 (1,35–1,67)
L04A	9,5 %	4,5 %	2,38 (2,07–2,74)	2,19 (1,90–2,52)
N02B	4,3 %	4,5 %	1,02 (0,98–1,06)	0,93 (0,89–0,97)
N03A	6,1 %	4,5 %	1,41 (1,30–1,54)	1,33 (1,22–1,44)
N05A	6,2 %	4,5 %	1,46 (1,33–1,60)	1,29 (1,18–1,41)
N05B	6,0 %	4,5 %	1,38 (1,29–1,48)	1,25 (1,17–1,34)
N05C	6,1 %	4,5 %	1,42 (1,27–1,58)	1,24 (1,11–1,38)
N06A	5,1 %	4,5 %	1,18 (1,13–1,23)	1,09 (1,04–1,14)
P01A	6,8 %	4,5 %	1,56 (1,42–1,71)	1,56 (1,43–1,71)
P01B	8,5 %	4,5 %	2,09 (1,72–2,54)	1,89 (1,55–2,30)
R01A	3,8 %	4,6 %	0,84 (0,81–0,87)	0,83 (0,80–0,86)
R01B	5,2 %	4,5 %	1,06 (0,94–1,19)	1,16 (1,03–1,30)
R03A	4,2 %	4,5 %	0,93 (0,89–0,97)	0,91 (0,87–0,95)
R03B	4,1 %	4,5 %	0,92 (0,87–0,96)	0,90 (0,86–0,95)
R03C	8,2 %	4,5 %	1,73 (1,49–2,02)	1,93 (1,65–2,24)
R03D	5,8 %	4,5 %	1,35 (1,14–1,61)	1,26 (1,06–1,49)
R06A	4,0 %	4,5 %	0,90 (0,86–0,94)	0,85 (0,81–0,88)
S01G	3,5 %	4,5 %	0,76 (0,70–0,82)	0,78 (0,72–0,85)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi; ² Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi. Vain tilastollisesti merkitsevät lääkeryhmät esitetään taulukossa.				

Lääkeryhmittäin tarkasteltuna havaittiin lääkealtistumisen (kuukausi ennen ja/tai raskausaika) ja ennenaikaisuuden välillä yhteys hyvin monissa lääkeryhmissä (taulukko 9, liite 2). Riskiä syntyä ennenaikaisesti lisäsi eniten altistuminen haiman glykogenolyttisille hormoneille (H04A). Syntyneillä lapsilla, joilla oli tämän ryhmän lääkealtistuminen, oli yli kahdeksankertainen riski ennenaikaisuuteen alistumattomiin nähden, vakioitu OR 8,63 (95 %:n luottamusväli 7,54–9,88).

Sydän- ja verisuonitautien lääkkeitä selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat (C08C) ja ACE:n estäjät (C09A) nostivat ennenaikaisuuden riskin noin viisinkertaiseksi. Raskaudenaikaiseen insuliinin käyttöön (A10A) liittyi 3,7-kertainen ennenaikaisuuden riski. Systemisesti käytettävät kortikosteroidit (H02A) lisäsivät ennenaikaisuuden riskiä 81 prosenttia (95 %:n luottamusväli 70–93 prosenttia).

Lääkeryhmistä mm. penisilliinit (J01C), virukseen vaikuttavat lääkeaineet (J05A), obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet (R03A ja R03B) ja ihonhoitoon käytettävät kortikosteroidit (D07A, D07B) puolestaan vaikuttivat suojaavan ennenaikaisuudelta.

Taulukko 10. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys pieneen raskauden kestoon suhteutettuun syntymäpainoon (SGA) yksikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-3-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A03F	4,1 %	3,7 %	1,11 (0,99–1,25)	1,16 (1,03–1,30)
A07E	4,7 %	3,7 %	1,28 (1,16–1,41)	1,30 (1,18–1,43)
A10A	2,7 %	3,7 %	0,71 (0,65–0,77)	0,71 (0,65–0,77)
A10B	3,2 %	3,7 %	0,84 (0,76–0,93)	0,82 (0,74–0,91)
A12A	5,6 %	3,7 %	1,56 (1,38–1,76)	1,54 (1,36–1,75)
B01A	4,8 %	3,7 %	1,32 (1,23–1,42)	1,35 (1,25–1,45)
B02A	4,4 %	3,7 %	1,20 (1,00–1,45)	1,34 (1,11–1,61)
B03B	6,4 %	3,7 %	1,77 (1,38–2,28)	1,72 (1,33–2,22)
C01D	5,2 %	3,7 %	1,46 (1,13–1,90)	1,69 (1,30–2,19)
C05A	2,6 %	3,7 %	0,70 (0,60–0,83)	0,71 (0,61–0,84)
C07A	9,5 %	3,5 %	2,89 (2,75–3,04)	2,73 (2,59–2,87)
C08C	10,5 %	3,6 %	3,13 (2,87–3,40)	3,25 (2,98–3,54)
C09A	9,0 %	3,7 %	2,61 (2,07–3,30)	2,40 (1,89–3,03)
C09C	8,2 %	3,7 %	2,33 (1,85–2,94)	2,12 (1,68–2,69)
C10A	7,0 %	3,7 %	1,97 (1,48–2,64)	1,81 (1,35–2,42)
D05A	5,6 %	3,7 %	1,55 (1,14–2,12)	1,52 (1,11–2,07)
G01A	3,3 %	3,7 %	0,89 (0,84–0,93)	0,88 (0,84–0,92)
G02C	5,1 %	3,7 %	1,43 (1,17–1,74)	1,33 (1,09–1,63)
G03G	4,7 %	3,6 %	1,32 (1,25–1,39)	1,09 (1,03–1,15)
H01C	5,0 %	3,6 %	1,37 (1,27–1,48)	1,09 (1,01–1,18)
H02A	5,9 %	3,6 %	1,65 (1,53–1,77)	1,59 (1,48–1,72)
J01C	3,5 %	3,8 %	0,91 (0,88–0,93)	0,96 (0,93–0,99)
J05A	3,4 %	3,7 %	0,90 (0,84–0,97)	0,84 (0,78–0,90)
L04A	6,4 %	3,7 %	1,78 (1,50–2,11)	1,75 (1,48–2,08)
M01A	4,2 %	3,6 %	1,18 (1,13–1,22)	1,12 (1,08–1,17)
M03B	4,6 %	3,7 %	1,26 (1,16–1,37)	1,15 (1,06–1,24)
N02A	4,1 %	3,7 %	1,12 (1,05–1,19)	1,07 (1,01–1,14)
N02B	4,0 %	3,6 %	1,08 (1,03–1,12)	1,05 (1,01–1,09)
N03A	5,5 %	3,7 %	1,53 (1,39–1,67)	1,36 (1,24–1,49)
N05A	5,2 %	3,7 %	1,44 (1,30–1,59)	1,15 (1,04–1,27)
N05B	5,2 %	3,6 %	1,45 (1,34–1,56)	1,24 (1,15–1,33)
N05C	6,4 %	3,7 %	1,80 (1,62–2,00)	1,46 (1,31–1,63)
N06C	5,8 %	3,7 %	1,62 (1,17–2,24)	1,48 (1,07–2,05)
P01A	4,4 %	3,7 %	1,22 (1,09–1,36)	1,17 (1,04–1,30)
P01B	7,4 %	3,7 %	2,08 (1,69–2,56)	2,05 (1,66–2,52)
R01A	3,4 %	3,7 %	0,92 (0,89–0,95)	0,94 (0,91–0,98)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
R03A	4,1 %	3,6 %	1,14 (1,09–1,18)	1,11 (1,06–1,16)
R03B	4,4 %	3,6 %	1,21 (1,15–1,28)	1,20 (1,14–1,26)
R03D	5,3 %	3,7 %	1,47 (1,23–1,76)	1,38 (1,15–1,65)

¹Vakioitu lapsen syntymävuosi;
²Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.
Vain tilastollisesti merkitsevät lääkeryhmät esitetään taulukossa.

Tarkasteltaessa raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja raskaudenkestoon suhteutetun pienipainoisuuden (SGA) välistä yhteyttä, havaittiin kohonneen verenpaineen hoidossa käytettävien selektiivisten kalsiumkanavan salpaajien (C08C) ja beetasalpaajien (C07A) käyttöön liittyvän noin kolminkertainen riski altistumattomiin verrattuna (taulukko 10, liite 2). Muut sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet lisäsivät riskiä syntyä raskaudenkestoon nähden pienipainoisena noin kaksinkertaiseksi.

Immunosuppressantteihin (L04A), B12-vitamiiniin ja foolihappoon (B03B) sekä iskeemisen sydäntaudin lääkkeisiin (C01D) liittyi noin 1,7 kertainen ja systeemisesti käytettäviin kortikosteroideihin 1,6 kertainen riski syntyä raskauden keston nähden pienipainoisena. Antitromboottisiin lääkeaineisiin (B01A) ja antifibrinolyytteihin (B02A), joita käytetään sairauksissa ja tiloissa, joihin liittyy perinataaliongelmien uhka, liittyi 34–35 prosenttia suurempi riski raskauden keston suhteutettuun pienipainoisuuteen altistumattomiin nähden.

Raskaudenkestoon suhteutetulta pienipainoisuudelta näyttivät voimakkaimmin suojaavaan peräpukamien ja peräaukon haavaumien hoitoon tarkoitetut valmisteet (C05A), vakioitu OR 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,84), insuliinit (A10A), vakioitu OR 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,65–0,77) ja muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet (A10B), vakioitu OR 0,82 (95 %:n luottamusväli 0,74–0,91).

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja raskaudenkestoon suhteutetun suuren syntymäpainon (LGA) ilmenemiselle suurin riski liittyi altistumiselle haiman hormoneille (taulukko 11, liite 2). Haiman glykogenolyttisille hormoneille (H04A) altistumisen riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA), vakioitu OR 14,7 (95 %:n luottamusväli 12,8–17,0) oli kaikista tutkitusta perinataalikomplikaatioista suurin yksittäinen riskiestimaatti.

Toiseksi eniten raskauden keston nähden suuren syntymäpainon (LGA) riskiä nosti altistuminen insuliinille (A10A), vakioitu OR 8,67 (95 %:n luottamusväli 8,33–9,02). Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeistä ACE:n estäjiin (C09A) ja lipidejä muuntaviin lääkeaineisiin (C10A) liittyi 2-2,5 kertainen LGA:n riski.

Useat eri lääkeaineryhmät vähensivät tilastollisesti merkitsevästi riskiä syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena. Eniten näin tekivät B12-vitamiini ja foolihappo (B03B), kalsium (A12A) sekä virukseen vaikuttavat lääkkeet (J05A).

Taulukko 11. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys suureen raskauden kestoon suhteutettuun syntymäpainoon (LGA) yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-3-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A01A	4,0 %	2,9 %	1,27 (1,01–1,60)	1,30 (1,03–1,64)
A02B	2,6 %	2,9 %	0,97 (0,91–1,02)	0,88 (0,84–0,93)
A05A	3,8 %	2,9 %	1,40 (1,24–1,58)	1,30 (1,14–1,47)
A07E	2,2 %	2,9 %	0,78 (0,68–0,89)	0,74 (0,64–0,85)
A10A	18,4 %	2,4 %	9,41 (9,05–9,78)	8,67 (8,33–9,02)
A10B	7,6 %	2,8 %	3,14 (2,94–3,36)	2,74 (2,56–2,93)
A12A	2,0 %	2,9 %	0,72 (0,59–0,88)	0,68 (0,55–0,83)
B01A	2,8 %	2,9 %	1,00 (0,91–1,10)	0,90 (0,82–0,99)
B03B	2,0 %	2,9 %	0,71 (0,46–1,11)	0,63 (0,41–0,99)
C07A	2,6 %	2,9 %	0,88 (0,80–0,96)	0,87 (0,80–0,96)
C08C	2,5 %	2,9 %	0,86(0,73–1,02)	0,79 (0,66–0,93)
C09A	7,5 %	2,9 %	2,72 (2,11–3,50)	2,57 (1,99–3,32)
C10A	6,0 %	2,9 %	2,15 (1,57–2,94)	2,12 (1,55–2,90)
D07A	2,4 %	2,9 %	0,83 (0,78–0,89)	0,84 (0,78–0,90)
D10A	2,0 %	2,9 %	0,65 (0,54–0,78)	0,79 (0,65–0,95)
G03C	3,2 %	2,9 %	1,16 (1,03–1,31)	1,19 (1,06–1,35)
G03G	2,1 %	2,9 %	0,72 (0,66–0,78)	0,84 (0,78–0,91)
H01C	2,1 %	2,9 %	0,74 (0,66–0,83)	0,87 (0,77–0,97)
H02A	2,5 %	2,9 %	0,89 (0,79–0,99)	0,87 (0,78–0,97)
H03A	3,9 %	2,8 %	1,48 (1,40–1,56)	1,31 (1,24–1,38)
H04A	27,9 %	2,9 %	13,2 (11,5–15,2)	14,7(12,8–17,0)
J01D	3,1 %	2,8 %	1,08 (1,04–1,11)	1,07 (1,03–1,11)
J01F	3,2 %	2,9 %	1,06 (1,01–1,12)	1,07 (1,01–1,13)
J05A	2,0 %	2,9 %	0,72 (0,66–0,79)	0,73 (0,67–0,80)
N02B	2,7 %	2,9 %	1,00 (0,95–1,05)	0,93 (0,88–0,97)
N05A	3,3 %	2,9 %	1,18 (1,04–1,33)	1,29 (1,14–1,46)
R01A	2,8 %	2,9 %	0,96 (0,92–1,00)	0,94 (0,90–0,98)
R03A	2,7 %	2,9 %	0,95 (0,90–1,00)	0,94 (0,89–0,99)
R03B	2,6 %	2,9 %	0,88 (0,82–0,94)	0,88 (0,83–0,94)
R06A	2,5 %	2,9 %	0,87 (0,82–0,92)	0,89 (0,84–0,94)
S01G	2,2 %	2,9 %	0,74 (0,67–0,82)	0,81 (0,74–0,90)

¹Vakioitu lapsen syntymävuosi;

²Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.

Vain tilastollisesti merkitsevät lääkeryhmät esitetään taulukossa.

Taulukko 12. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys kuolleisuuteen yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2019 syntyneillä lapsilla lääke-ryhmittäin ATC-3-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A02B	0,5 %	0,6 %	1,02 (0,90–1,16)	0,82 (0,72–0,92)
A05A	0,2 %	0,6 %	0,47 (0,29–0,76)	0,43 (0,27–0,69)
A10A	0,9 %	0,5 %	1,74 (1,49–2,02)	1,51 (1,30–1,76)
B01A	0,8 %	0,6 %	1,53 (1,28–1,83)	1,33 (1,11–1,60)
B02A	2,0 %	0,6 %	3,83 (2,92–5,02)	3,43 (2,61–4,51)
C01C	0,1 %	0,6 %	0,17 (0,04–0,67)	0,15 (0,04–0,60)
C07A	1,1 %	0,5 %	1,88 (1,63–2,17)	1,84 (1,59–2,13)
C08C	1,3 %	0,6 %	2,41 (1,92–3,03)	2,34 (1,86–2,95)
C09A	1,8 %	0,6 %	3,32 (2,02–5,45)	2,99 (1,82–4,93)
G01A	0,6 %	0,6 %	0,93 (0,83–1,04)	1,13 (1,01–1,27)
G02C	4,5 %	0,5 %	7,56 (6,11–9,34)	8,62 (6,96–10,7)
G03D	0,7 %	0,6 %	1,19 (1,02–1,40)	1,43 (1,22–1,67)
H04A	1,8 %	0,6 %	3,37 (2,14–5,31)	3,37 (2,14–5,32)
J01C	0,5 %	0,6 %	0,91 (0,85–0,97)	0,92 (0,86–0,99)
J05A	0,3 %	0,6 %	0,64 (0,52–0,80)	0,57 (0,46–0,71)
M01A	0,7 %	0,5 %	1,25 (1,14–1,38)	1,14 (1,04–1,26)
N02B	0,5 %	0,6 %	1,02 (0,91–1,15)	0,79 (0,70–0,88)
N03A	1,0 %	0,6 %	1,96 (1,61–2,40)	1,74 (1,42–2,13)
N05A	1,0 %	0,6 %	2,01 (1,62–2,51)	1,58 (1,27–1,97)
N05B	1,0 %	0,5 %	1,97 (1,68–2,32)	1,62 (1,38–1,91)
N05C	1,1 %	0,6 %	2,04 (1,59–2,63)	1,67 (1,30–2,15)
P01A	1,0 %	0,6 %	1,90 (1,51–2,38)	1,81 (1,44–2,27)
R01A	0,4 %	0,6 %	0,76 (0,69–0,85)	0,74 (0,66–0,82)
R05D	0,8 %	0,6 %	1,15 (0,83–1,58)	1,46 (1,06–2,00)
R05F	0,7 %	0,6 %	0,97 (0,79–1,18)	1,33 (1,09–1,63)
R06A	0,5 %	0,6 %	0,87 (0,76–0,99)	0,78 (0,68–0,89)
S01X	0,4 %	0,6 %	0,71 (0,46–1,10)	0,61 (0,39–0,95)
A02B	0,5 %	0,6 %	1,02 (0,90–1,16)	0,82 (0,72–0,92)

Kuolleisuus = kuolleenä syntynyt lapsi / kuolema imeväisiässä (0–364 vrk);
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi;
² Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.
Vain tilastollisesti merkitsevät lääkeryhmät esitetään taulukossa.

Raskaudenaikaisista lääkeryhmäaltistumisista voimakkaimmin kuolleisuuteen yhdistyivät muut gynekologiset valmisteet (taulukko 12, liite 2). Altistumiseen G02C ryhmän lääkkeille liittyi yli kahdeksankertainen riski kuolleena syntyneeseen tai imeväisiässä kuolleeseen lapseen, kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioitiin. Raskaudenaikainen altistuminen antifibrinolyteille (B02A) ja haiman glykogenolyttisille hormoneille (H04A) nostivat riskin kuolleisuuteen yli kolminkertaiseksi.

Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä sympatomimeetit (C01C) suojasivat voimakkaasti kohtukuolemalta tai kuolemalta imeväisiässä, vakioitu OR 0,15 (95 %:n luottamusväli 0,04–0,60). Sappilääkkeet (A05A), johon kuuluu raskaushepatoosin, eli hepatogestoosin, hoidossa käytettävä ursodeoksikoolihappo, vähensivät tilastollisesti merkittävästi riskiä syntyä kuolleena tai kuolla imeväisiässä noin 47 prosenttia ja virukseen vaikuttavat lääkkeaineet (J05A) noin 43 prosenttia.

Syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet ACE:n estäjille (C09A) ja psykoosilääkkeille (N05A) oli suurentunut riski kaikilla perinataaliterveyden mittareilla. Tutkituista aperinataaliterveyden mittareista ACE:n estäjät lisäsivät voimakkaimmin riskiä ennenaikaisuuteen, vakioitu OR 4,80 (95 %:n luottamusväli 4,05–5,68) ja psykoosilääkkeet riskiä kuolleisuuteen vakioitu OR 1,58 (1,27–1,97).

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat

Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat

Mille tahansa lääkkeelle raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden (PRE 1 kk + T1) aikana altistuneita lapsia tai sikiöitä yksisikiöisistä raskauksista oli aineistossa 449 584 ja altistumattomia 877 879.

Lääkkeille altistuneilla merkittävien synnynnäisten epämuodostumien kokonaisiintyvyyksi oli 429,7 per 10 000 syntynyttä lasta / keskeytettyä raskautta. Altistumattomilla kokonaisiintyvyyksi oli 384,4 per 10 000. Alkuraskaudessa tai sitä edeltävän kuukauden aikana lääkkeelle altistuneilla lapsilla tai keskeytetyillä sikiöillä oli hieman suurentunut riski mihin tahansa merkittävään epämuodostumaan, kun odottajan taustatekijät huomioitiin: vakioitu OR 1,09 (95 %:n luottamusväli 1,07–1,11).

Taulukossa 13 on esitetty merkittävien epämuodostumien kokonaisiintyvyyksi ICD-9 -diagnoosiryhmittäin. Lääkkeille altistuneilla oli jonkin verran suurentunut riski tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumiin, vakioitu OR 1,17 (95 %:n luottamusväli 1,09–1,24), synnynnäiseen sydämen bulbus- ja väliseinädefektiin, vakioitu OR 1,16 (1,12–1,19), muihin synnynnäisiin sydänvikoihin, vakioitu OR 1,15 (1,08–1,23), sukupuolielinten epämuodostumiin, vakioitu OR 1,17 (1,06–1,28), muihin verenkiertoelimistön epämuodostumiin, vakioitu OR 1,13 (1,05–1,21), silmän epämuodostumiin, vakioitu OR 1,12 (1,03–1,22) ja virtsaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin, vakioitu OR 1,08 (1,03–1,14).

Taulukko 13. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) lääkkeiden käytön yhteys merkittävien synnynnäisten epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen (1/10 000) vuosina 1996–2019 epämuodostumatyypeittäin

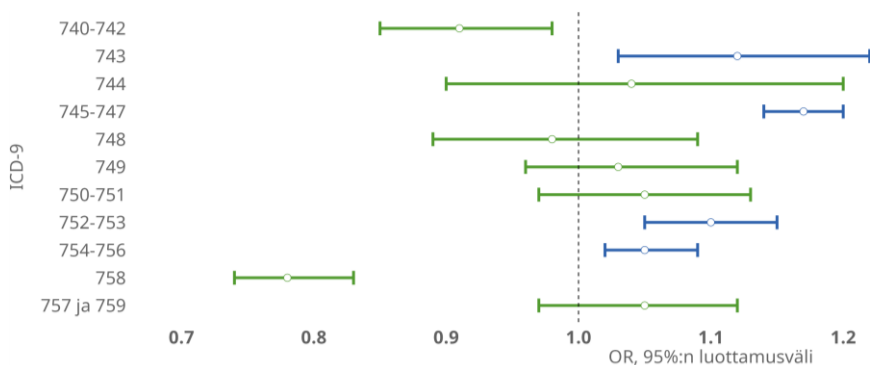
ICD-9-diagnosiryhmät	Lääkealtistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat	2,3	3,0	0,79 (0,63–0,99)	0,76 (0,60–0,95)
Selkärankahalkio	3,4	3,5	1,02 (0,84–1,24)	0,97 (0,80–1,18)
Hermoston muut epämuodostumat	19,0	20,1	0,95 (0,88–1,04)	0,93 (0,86–1,01)
Silmän epämuodostumat	19,3	17,0	1,08 (0,99–1,17)	1,12 (1,03–1,22)
Korvan, kasvojen ja kaulan epämuodostumat	6,5	6,2	1,08 (0,93–1,24)	1,04 (0,90–1,20)
Sydämen bulbus- ja väliseinädefektit	144,6	122,9	1,15 (1,12–1,19)	1,16 (1,12–1,19)
Muut synnynnäiset sydänviat	34,1	29,2	1,15 (1,08–1,23)	1,15 (1,08–1,23)
Muun verenkiertoelimistön epämuodostumat	28,6	24,9	1,14 (1,07–1,22)	1,13 (1,05–1,21)
Hengityselinten epämuodostumat	12,9	12,9	1,02 (0,92–1,13)	0,98 (0,89–1,09)
Huuli- ja/tai suulakihalkio	22,2	21,5	1,06 (0,98–1,15)	1,03 (0,96–1,12)
Ylämahasuolikanavan epämuodostumat	5,6	5,7	0,99 (0,85–1,15)	0,94 (0,81–1,09)
Ruoansulatuskanavan muut epämuodostumat	19,8	18,3	1,10 (1,02–1,20)	1,06 (0,98–1,15)
Sukupuolielinten epämuodostumat	15,5	13,0	1,12 (1,02–1,23)	1,17 (1,06–1,28)
Virtsaelinten epämuodostumat	49,9	45,5	1,10 (1,04–1,16)	1,08 (1,03–1,14)
Tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumat	36,6	29,7	1,15 (1,08–1,23)	1,17 (1,09–1,24)
Muut raajojen epämuodostumat	44,1	44,8	0,98 (0,93–1,04)	0,97 (0,92–1,02)
Muut tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumat	30,7	28,9	1,06 (1,00–1,14)	1,03 (0,96–1,10)
Ihon, hiusten ja kynsien epämuodostumat	7,8	7,4	1,05 (0,92–1,19)	1,05 (0,92–1,20)
Kromosomipoikkeavuudet	41,9	46,5	0,91 (0,86–0,96)	0,78 (0,74–0,83)
Muut synnynnäiset epämuodostumat	18,2	17,3	1,10 (1,01–1,20)	1,04 (0,96–1,14)

¹Vakioitu lapsen syntymävuosi; ²Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi, Yksisikiöiset raskaudet n= 1 327 462, lapsi tai sikiö voi esiintyä monessa eri diagnosiryhmässä.

Aivottomuutta, vakioitu OR 0,76 (95 %:n luottamusväli 0,60–0,95) ja kromosomi-poikkeavuuksia, vakioitu OR 0,78 (0,74–0,83) sen sijaan todettiin lääkkeille altistuneilla lapsilla ja sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä merkittävästi harvemmin.

Tarkasteltaessa epämuodostumia myös laajempina kokonaisuuksina (yhdistetyt ICD-9-diagnoosiryhmät, liite 4), lääkkeille altistuneilla oli 17 prosenttia (95 %:n luottamusväli 14–20 prosenttia) korkeampi riski verenkiertoelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 745–747). Myös riski sukupuoli- ja virtsaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 752–753), vakioitu OR 1,10 (95 %:n luottamusväli 1.05–1.15) sekä riski tuki- ja liikuntaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 754–756), vakioitu OR 1,05 (1,02–1,09) olivat koholla (kuvio 12).

Alkuraskaudessa tai raskautta edeltävän kuukauden aikana lääkkeille altistuneilla oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hermoston synnynnäisiä epämuodostumia (ICD-9: 740–742), vakioitu OR 0,91 (95 %:n luottamusväli 0,85–0,98).

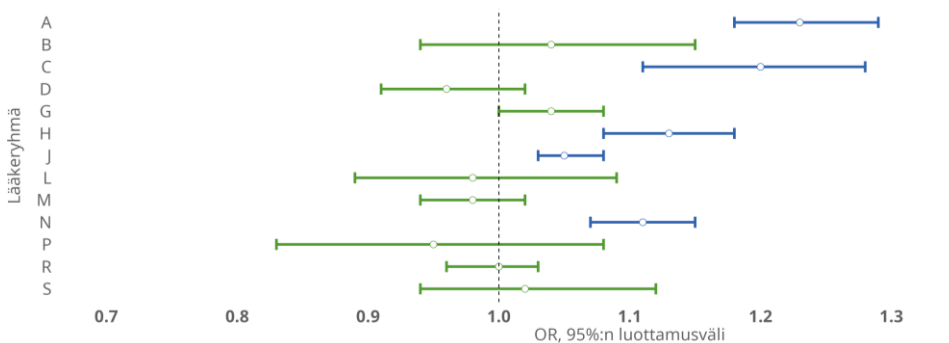


Kuvio 12. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) aikainen lääkealtistuminen ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu OR¹ ja 95 %:n luottamusväli) diagnoosiryhmittäin yksisikiöisistä raskauksista syntyneillä lapsilla tai sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2019 (n=1 327 462).

¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.

Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat

Epämuodostumia tarkasteltiin myös lääkeryhmittäin raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden (PRE 1 kk + T1) aikaisen altistumisen mukaan ATC-1-tasolla (kuvio 13, liite 2). Merkittävien epämuodostumien riski oli suurentunut kuudessa lääkeryhmässä: ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A), vakioitu OR 1,23 (95 %:n luottamusväli 1,18–1,29), sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C), vakioitu OR 1,20 (1,11–1,28), systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja ja insuliineja (H), vakioitu OR 1,13 (1,08–1,18), hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N), vakioitu OR 1,11 (1,07–1,15), systeemisesti vaikuttavat infektio lääkkeet (J), vakioitu OR 1,05 (1,03–1,08) sekä sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit (G), vakioitu OR 1,04 (1,00–1,08).



Kuvio 13. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) aikainen lääkealtistuminen ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu¹ OR ja 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla yksisikiöisistä raskauksista syntyneillä lapsilla tai sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2019 (n=1 327 462).

¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema, raskaudenaikainen tupakointi ja muiden lääkkeiden käyttö.

Pitkäaikaissairaudet ja epämuodostumat

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen henkilön sairastaman pitkäaikaissairauden mukaan. Tarkastelussa hyödynnettiin Kelan lääkekorvausoikeuksia (liite 3).

Raskaana olleiden pitkäaikaissairaiden henkilöiden lapsilla tai sikiöillä oli 27 prosenttia (95 %:n luottamusväli 23–30 prosenttia) suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin kuin raskauksissa, joissa odottajalla ei ollut mitään pitkäaikaissairautta, kun raskaana olevan taustatekijät huomioitiin (taulukko 14).

Tutkituista pitkäaikaissairauksista odottajan diabetekselle ja D-vitamiinin aineenvaihduntahäiriöille altistuneilla lapsilla tai sikiöillä oli suurin, 2,5-kertainen riski merkittäviin epämuodostumiin. Yli kaksinkertainen riski synnynnäisille epämuodostumille oli myös odottajan glaukoomalle, vakioitu OR 2,27 (1,70–3,04) altistuneilla lapsilla tai sikiöillä.

Odottajan krooninen sydämen vajaatoiminta ja epilepsia lisäsivät synnynnäisten epämuodostumien riskiä noin 1,5-kertaiseksi. Raskaana olevien ylivoimaisesti yleisimmälle pitkäaikaissairaudelle eli astmalle altistuneilla lapsilla tai sikiöillä oli 8 prosenttia (95 %:n luottamusväli 3–13 prosenttia) suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin verrattuna niihin raskauksiin, joissa odottajalla ei ollut astmaa tai muuta kroonista obstruktiivista keuhkosairautta.

Taulukko 14. Raskaana olevan pitkäaikaissairaus ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu OR ja 95 %:n luottamusväli) yksisikiöisissä raskauksissa vuosina 1996–2019 korvausoikeuksittain

Lääkekorvausoikeudet	Altistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kaikki	Epämuodostuma		
Mikä tahansa pitkäaikaissairaus	96 190	5 550	1,27 (1,23–1,31)	1,27 (1,23–1,30)
Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta	153	12	1,72 (0,95–3,09)	1,75 (0,97–3,17)
Diabetes	8 035	869	2,45 (2,28–2,63)	2,48 (2,31–2,67)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	10 325	591	1,28 (1,17–1,40)	1,24 (1,14–1,36)
Lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta	132	4	1,28 (1,18–1,39)	1,23 (1,13–1,34)
Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta	211	12	0,63 (0,23–1,71)	0,67 (0,25–1,82)
Perniöösi anemia ja muut B12-vitamiinin imeytymishäiriöt	409	25	1,24 (0,69–2,22)	1,18 (0,65–2,12)
Halvausmainen lihasheikkous (Myasthenia gravis)	200	8	1,37 (0,91–2,05)	1,24 (0,82–1,87)
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat	9 487	615	1,43 (1,31–1,55)	1,43 (1,31–1,55)

Tulokset

Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt	5 733	360	1,30 (1,16-1,44)	1,23 (1,11-1,37)
Glaukooma	497	52	2,34 (1,75-3,12)	2,27 (1,70-3,04)
Rintasyöpä	160	9	1,10 (0,56-2,15)	1,00 (0,50-1,96)
Leukemiat ja muut pahanlaatuiset veri- ja imukudostaudit	882	45	1,08 (0,80-1,45)	1,09 (0,81-1,48)
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	493	29	1,30 (0,89-1,89)	1,20 (0,82-1,75)
D-vitamiinin krooniset aineenvaihduntahäiriöt	128	14	2,48 (1,42-4,32)	2,48 (1,41-4,34)
Krooniset hyyttymishäiriöt	240	10	0,85 (0,45-1,60)	0,89 (0,47-1,68)
Elinsiirron tai kudossiirron jälkitila	130	12	2,05 (1,13-3,72)	1,91 (1,05-3,49)
Itsenäinen verihituleiden tai granulosityttien niukkuus	122	4	0,70 (0,26-1,90)	0,67 (0,25-1,84)
Pahanlaatuisen kasvain	196	9	0,95 (0,48-1,85)	0,96 (0,49-1,88)
Sarkoidoosi	141	8	1,29 (0,63-2,63)	1,29 (0,63-2,64)
MS-tauti	1 388	82	1,17 (0,93-1,46)	1,18 (0,94-1,48)
Krooninen sydämen vajaatoiminta	459	30	1,46 (1,01-2,12)	1,51 (1,04-2,19)
Sidekudossairaudet ja reumaattiset niveltulehdukset	9 848	571	1,22 (1,12-1,32)	1,22 (1,12-1,33)
Astma ja muut krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	37 479	1844	1,07 (1,02-1,12)	1,08 (1,03-1,13)
Krooninen verenpainetauti	4 121	253	1,45 (1,28-1,65)	1,28 (1,13-1,46)
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	539	28	1,09 (0,75-1,60)	1,12 (0,76-1,64)
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti	8 282	385	0,96 (0,86-1,06)	0,97 (0,88-1,08)
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt	614	19	0,66 (0,42-1,04)	0,67 (0,42-1,05)
Takrolimuusi- ja pimekrolimuusi-voide	1 681	96	1,10 (0,90-1,36)	1,15 (0,94-1,42)
Atomoksetiini	103	8	1,34 (0,65-2,75)	1,21 (0,58-2,52)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi; ² Vakioitu lapsen syntymävuosi, odottajan ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, odottajan sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi, Yksiköiset raskaudet n= 1 327 462, Lapsi tai sikiö voi esiintyä monessa eri diagnoosiryhmässä,				

Pohdinta

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tavoitteena on seurata raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä sekä lääkkeidenkäytön vaikutusta syntyneiden lasten terveyteen ja epämuodostumarisktiin. Aineiston avulla on saatu merkittävää ja kattavaa väestötasoista tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä ja käytön turvallisuudesta jo yli 20 vuoden ajalta.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö kasvoi selvästi verrattuna aikaisempaan tarkastelujaksoon (1996-2014) siten, että aikaisemmalla jaksolla noin puolet ja myöhemmällä tarkastelujaksolla (2015-2019) jo kuusi kymmenestä raskaana olleista teki ainakin yhden sairausvakuutuksesta korvattavan reseptilääkeoston.

Kansallisiin rekistereihin perustuvassa tutkimusaineistossa on joitakin virhelähteitä, jotka on huomioitava tulosten tulkinnessa. Osalle synnyttäjistä ei saatu yhdistettyä Kelan reseptitietoja, koska heiltä puuttui täydellinen henkilötunnus esimerkiksi hiljattaisen maahanmuuton tai väliaikaisen maassa asumisen vuoksi. Myös raskauden aikana Suomeen takaisin muuttaneiden lääkkeiden käytöstä ei ollut mahdollista saada tietoja, mikäli he eivät olleet suomalaisen sosiaaliturvan piirissä koko raskauden ajan.

Tiedot lääkkeiden käytöstä perustuvat Kelan tietoihin apteekeissa sairausvakuutuslain perusteella korvatuista lääkeostoista. Aineiston perusteella ei voida tietää, käyttikö raskaana oleva henkilö lääkettä eikä mahdollisen käytön tarkkaa ajankohtaa. Pitkäaikaisessa käytössä olevia lääkkeitä hankitaan Suomessa usein kolmen kuukauden erä kerrallaan. Aikaisemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että erityisesti pitkäaikaisairaajat käyttävät heille määrättyjä lääkkeitä raskauden aikana, ja sitoutumattomuus lääkehoitoon on pääasiallisesti tahatonta, eli johtuu esimerkiksi unohduksesta (Malm ym. 2003, Matsui 2012).

Lääkekorvausjärjestelmä ja sen piiriin kuulunut lääkevalikoima ovat muuttuneet tarkastelujakson aikana. Vuoteen 2006 asti korvausjärjestelmässä oli käytössä kiinteä ostokertakohtainen omavastuu, jonka alle jääviä lääkeostoja ei korvattu ja jotka eivät siten kirjautuneet reseptitiedostoon. Vuoden 2006 alussa kiinteä omavastuu poistui, ja siitä lähtien myös edullisimmat korvatut lääkeostot ovat mukana aineistossa. Tämä näkyy aineistossa sekä yleisenä lääkkeiden käytön kasvuna että yksittäisten lääkkeiden ostomäärien muutoksina.

Aineistosta puuttuvat itsehoitolääkkeet sekä sairausvakuutuskorvausten ulkopuolelle jäävät reseptilääkkeet, kuten rokotteet, mahdolliset sairaalassa käytetyt lääkkeet ja avohoidon reseptilääkkeet, jotka eivät kuulu lääkekorvausten piiriin, kuten osa unilääkkeiden pienimmistä pakkauksista, ehkäisyvalmisteet ja monet silmälääkkeet.

Yksittäisten lääkkeiden kasvavaan tai vähentyneeseen käyttöön voivat vaikuttaa sekä todelliset muutokset niiden kulutuksessa että Kelan lääkekorvausten muutokset, jolloin lääkkeitä joko lisätään korvausoikeuden piiriin tai niiden korvattavuus lakkaa.

Vastaavasti pitkäaikaissairauksien tarkasteluun lääkekorvausoikeuksien perusteella voivat vaikuttaa korvausoikeuksien myöntämisperusteissa tapahtuneet muutokset.

Aineistosta puuttuu suurelta osin tieto lääkkeen käyttöaiheesta. Tämä olisi parantanut monessa tapauksessa mahdollisuutta selvittää, liittyykö lapsen tai sikiön ongelmiin odottajan taustalla oleva perussairaus vai tämän käyttämä lääke. Osassa tapauksista kasvaneet perinataalikomplikaatioiden ja epämuodostumien riskit selittyvät raskaana olleen perussairaudella, kuten diabeteksellä.

Keskenmenoon päätyneet raskaudet tai kohdun ulkoiset raskaudet eivät sisälly aineistoon. Jatkossa olisi kiinnostavaa selvittää keskenmenoja koskevia tietoja yhdistämällä Kelan reseptitietoja THL:n erikoissairaanhoidon ja avohuollon hoitoilmoitusrekistereihin ilmoitettuihin keskenmenotietoihin.

Virhelähteistä huolimatta aineistosta voitiin hyvin selvittää raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä ja siinä tapahtuneita muutoksia sekä synnyttäneillä että raskauden keskeyttäneillä henkilöillä. Aineistosta voitiin selvittää käytön yleisyyttä eri-ikäisillä henkilöillä ja eri raskauden vaiheissa käytettyjä lääkkeitä sekä raskaana olleiden pitkäaikaissairauksia ja niihin liittyvää lääkkeiden käyttöä. Lääkkeiden käyttöä voitiin tarkastella myös sikiölle mahdollisesti haitallisten lääkkeiden käyttöajankohdan mukaan.

Aineistosta voitiin luotettavasti tutkia raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Markkinoille tulee jatkuvasti uusia lääkkeitä, joiden seuranta on tarpeellista, kun halutaan selvittää lääkkeen turvallisuutta kehittyvälle sikiölle.

Aineisto on kansallisesti ja kansainvälisesti arvokas ja hankkeessa on tehty paljon kansainvälistä yhteistyötutkimusta. Euroopan lääkevirasto EMA on myös asettanut lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden tärkeäksi painopistealueeksi turvallisuuden lääketurvallisuuden seurannassa (www.encepp.eu), ja tähän Lääkehoito ja raskaus -hanke tarjoaa erinomaisen ja kansainvälisestikin ainutlaatuisen mahdollisuuden.

Aineistolla on mahdollista tutkia myös lääkkeille altistuneiden terveyttä pitkäaikaisseurannalla yhdistämällä terveydenhuollon rekistereitä. Lääkehoito ja raskaus -hankkeen yhteydessä tehdyn tutkimuksen ja kehitystyön aikana on havaittu, että aineistoa tulisi edelleen laajentaa ja jatkaa seurantaa raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä hyödyntämällä kansallisia terveysrekistereitä.

Hankkeen julkaisutoiminta

2022

Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, Tomson T, Sun Y, Zoega H, Christensen J, Bjørk MH. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurology* 2022. Online ahead of print.

Turunen S, Vääräsmäki M, Marttila R, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, Suvanto E. Indications for intensive care unit treatment among neonates born to mothers with thyroid disease: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(10): 1093-1101.

Alvestad S, Husebye ESN, Christensen J, Dreier JW, Sun Y, Igland J, Leinonen MK, Gissler M, Gilhus NE, Tomson T, Bjørk M. Folic acid and risk of preterm birth, preeclampsia and fetal growth restriction among women with epilepsy: A prospective cohort study. *Neurology* 2022; 99(6): e605-e615.

Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Halfdanarson O, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurology* 2022; 79(7): 672-681.

Kong L, Chen X, Liang Y, Forsell Y, Gissler M, Lavebratt C. Associations of preeclampsia and perinatal complications with offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders. *JAMA Netw Open* 2022; 5(1):e2145719.

Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, Paoletti O, Nordeng H, Wallach-Kildemoes H, Ehrenstein V, Dudukina E, MacDonald T, De Paoli G, Loane M, Damase-Michel C, Beau AB, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Bergman J, Swart K, Schink T, Cavero-Carbonell C, Barrachina-Bonet L, Gomez-Lumbreras A, Giner-Soriano M, Aragón M, Neville AJ, Puccini A, Pierini A, Ientile V, Trifirò G, Rissmann A, Leinonen MK, Martikainen V, Jordan S, Thayer D, Scanlon I, Georgiou ME, Cunnington M, Swertz M, Sturkenboom M, Gini R. From inception to ConcePTION: genesis of a network to support better monitoring and communication of medicines safety during pregnancy & breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111(1):321-331.

Halfdanarson O, Cohen JM, Karlstad Ø, Cesta CE, Bjørk MH, Håberg SE, Einarsdóttir K, Furu K, Gissler M, Hjellvik V, Kieler H, Leinonen MK, Mette Nørgaard M, Essen BÖ, Ulrichsen SP, Reutfors J, Zoega H. Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: A Nordic cohort study and sibling analysis. *Evid Based Ment Health* 2022; 25(2): 54-62.

Hjorth S, Pottegaard A, Broe A, Hemmingsen CH, Leinonen MK, Hargreave M, Nörby U, Nordeng H. Prenatal exposure to nitrofurantoin and risk of childhood leukaemia - a registry-based cohort study in four Nordic countries. *Int J Epidemiol* 2022; 51(3): 778-788.

2021

Seppälä LK, Madanat-Harjuoja LM, Leinonen MK, Lääperi M, Vettenranta K. Maternal thyroid disease and the risk of childhood cancer in the offspring. *Cancers* 2021; 13: 5409.

Cohen JM, Cesta CE, Kjerpeseth L, Leinonen MK, Halfdanarson O, Karlstad Ø, Karlsson P, Andersen M, Furu K, Hjellvik V. A Common Data Model for Harmonization in the Nordic Pregnancy Drug Safety Studies (NorPreSS)”. *Norsk Epidemiologi* 2021; 29: 117-123.

Pakkasjärvi N, Syvänen J, Tauriainen A, Hyvärinen A, Sankilampi U, Leinonen MK, Gissler M, Helenius I, Raitio A. Prune Belly Syndrome in Finland – A population-based study on current epidemiology and hospital admissions. *J Pediatr Urol* 2021; 17(5):702.e1-702.e6.

Hjorth S, Hemmingsen CH, Benevent J, Broe A, Pottegaard A, Mørch L, Leinonen MK, Kjaer SK, Hargreave M, Nordeng H. Maternal Medication Use and Childhood Cancer in Offspring – Systematic Review and Considerations for Researchers. *Am J Epidemiol* 2021; 190(11): 2487-2499.

Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Kiuru-Kuhlefelt S, Saastamoinen L, Malm H. Second-generation antipsychotic use during pregnancy and risk of congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(11): 1737-1745.

Turunen S, Vääräsmäki M, Leinonen M, Gissler M, Männistö T, Suvanto E. The increased trend of levothyroxine treatment during pregnancy: a 13-year national study. *Eur Thyroid* 2021; 10(3): 230-236.

Seppälä LK, Madanat-Harjuoja LM, Troisi R, Sampson JN, Leinonen MK, Vettenranta K. Maternal autoimmune disease and risk of childhood cancer in the offspring: A Finnish registry-based study. *Acta Pediatr* 2021; 110(7):2259-2266.

Seppälä LK, Vettenranta K, Leinonen MK, Tommiska V, Madanat-Harjuoja LM. Pre-term birth, neonatal therapies and the risk of childhood cancer. *Int J Cancer* 2021; 148(9): 2139-2147.

Raitio A, Tauriainen A, Leinonen MK, Syvänen J, Kemppainen T, Löyttyniemi E, Sankilampi U, Gissler M, Hyvärinen A, Helenius I. Extended spectrum penicillins reduce the risk of omphalocele -A population-based case-control study. *J Pediatr Surg* 2021; 56(9): 1590-1595.

2020

Turunen S, Vääräsmäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, Suvanto E. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020 Jul 13; doi: 10.1111/cen.14282. Online ahead of print.

Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, Pedersen L, Schmitt-Egenolf M, Sørensen HT, Granath F. Pediatric infections in the first three years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(5):843-854.

Cohen JM, Cesta CE, Furu K, Einarsdóttir K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Kieler H, Leinonen MK, Li J, Reutfors J, Schaffer A, Selmer R, Yu Y, Zoega H, Karlstad Ø. Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: A study in the five Nordic countries, United States and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(8):913-922.

Raitio A, Tauriainen A, Leinonen MK, Syvänen J, Kempainen T, Löyttyniemi E, Sankilampi U, Gissler M, Hyvärinen A, Helenius I. Maternal risk factors for gastroschisis: a population-based case-control study. *Birth Defects Res* 2020;112(13):989-995.

Raitio A, Lahtinen A, Syvänen J, Kempainen T, Löyttyniemi E, Gissler M, Hyvärinen A, Helenius I. Gastroschisis in Finland 1993 to 2014-Increasing Prevalence, High Rates of Abortion, and Survival: A Population-Based Study. *Eur J Pediatric Surg* 2020; 30(6):536-540.

Reutfors J, Cesta CE, Cohen JM, Bateman BT, Brauer R, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Leinonen MK, Li J, Man KCK, Pazzagli L, Schaffer A, Schink T, Wang Z, Yu Y, Zoega H, Bröms G. Antipsychotic drug use in pregnancy: a multinational study from ten countries. *Schizophr Res* 2020; S0920-9964(20)30158-4.

Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Lahesmaa-Korpinen AM, Pedersen L, Schmitt-Egenolf M, Sørensen HT, Granath F. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(3):316-327.

Kong L, Nilsson IAK, Brismar K, Gissler M, Lavebratt C. Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2):e1920787.

Ellfolk M, Tornio A, Niemi M, Leinonen MK, Lahesmaa-Korpinen AM, Malm H. Placental transporter-mediated drug interactions and offspring congenital anomalies. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86:868-879.

Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Lahesmaa-Korpinen AM, Saastamoinen L, Nurminen ML, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76(1):107-115.

Seppälä LK, Vettenranta K, Pitkäniemi J, Hirvonen E, Leinonen MK, Madanat-Harjuoja LM. Maternal Diabetes and Risk of Childhood Cancer in the Offspring. *Int J Cancer* 2020; 147: 662-668.

2019

Lavebratt C, Yang LL, Giacobini MB, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, Gissler M. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study in Finland. *Transl Psychiatry* 2019 Nov 26; 9(1):317.

Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K, Furu K, Havard A, Heino A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Kieler H, Li J, Leinonen MK, Løvdal Gulseth H, Tran D, Yu Y, Zoega H, Odsbu I. Antidiabetic Medication Use during Pregnancy: An International Utilization Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7 (1): e000759.

Turunen S, Väärasmäki M, Männistö T, Hartikainen AL, Lahesmaa-Korpinen AM, Gissler M, Suvanto E. Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: a population based cohort study. *Thyroid* 2019 Jan; 29(1):135-141.

Kong L, Nilsson IAK, Gissler M, Lavebratt C. Associations of maternal diabetes and body mass index with offspring birth weight and prematurity. *JAMA Pediatr* 2019; Apr 1;173(4):371-378.

2018

Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics* 2018; 142(3):e20180776.

Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Nov 20; 169(10):665-673.

Kemppainen M, Lahesmaa-Korpinen AM, Kauppi P, Virtanen M, Virtanen SM, Karikoski R, Gissler M, Kirjavainen T. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS One* 2018; 13(5):e0197593.

2013-2017

Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M, Malm H, Nørgaard M. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects – a population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015 Apr 17;350:h1798.

Kieler H, Malm H, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B. Use of antidepressants and association with elective termination of pregnancy: population based case-control study. *BJOG* 2015 Nov;122(12):1618-24.

Artama M, Malm H, Ritvanen A, Gissler M. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring- nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Safety* 2013; 36: 359–369.

Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Nielsen RB, Zoega H, Valdimarsdóttir U. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309(1):48–54.

2008-2012

Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344:d8012.

Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague I, Sourander A. Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry* 2012; 12:217.

Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1):111–20.

Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A, Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(7):729–38.

Gissler M, Artama M, Ritvanen A, Wahlbeck K. Use of psychotropic drugs before pregnancy and the risk for induced abortion: population-based register-data from Finland 1996-2006. *BMC Public Health* 2010; 10:383.

Hankeraportit

Leinonen M, Martikainen V, Ellfolk M, Heino A, Kiuru-Kuhlefelt S, Malm H, Saastamoinen L, Gissler M. (2020). Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016. Raportti 16/2020. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

Lahesmaa-Korpinen AM, Artama M, Gissler M, Heino A, Malm H, Ritvanen A. (2014) Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996-2010. Raportti 20/2014. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

Artama M, Gissler M, Malm H, Paldán M, Ritvanen A ja asiantuntijaryhmä. (2009) Lääke ja raskaus -pilottihankkeen tuloksia. Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys ja epämuodostumariski. Raportti 28/2009. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.

Lähteet

- Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Boyer MG, Vial T, ym. (2016) Misoprostole exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 207:188-192.
- Barr M Jr (1994) Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*; 50:399-409.
- Basta P, Bak A, Roszkowski K (2015) Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol (Pozn)*; 19(5):354-360.
- Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Halfdanarson O, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J (2022) Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurology*; 79(7): 672-681.
- Butler-O'Hara M, D'Angio CT (2002) Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol*; 22:541-546.
- Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, Journal H, Odent S, Wood A, ym. (2019) Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis* 19; 14(1):180.
- Cohlan SQ (1977) Tetracycline staining of teeth. *Teratology*; 15:127-130.
- De Jong-Van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC (1999) Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. *EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. Teratology*; 60:33-36.
- Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J (2018) Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*; 75(6):663-671.
- European Medicines Agency, EMA (2018) Valproate and related substances. Article 31. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>
- European Medicines Agency, EMA (2022) NSAID-containing medicinal products (for systemic use) and use during pregnancy. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_July_2022.pdf
- Fimea. Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD). Erweko Oy 2018, Helsinki.
- Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sorensen HT (2010) The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*; 106:86-94.
- Gissler M, Ollila E, Teperi J, Hemminki E (1994) Impact of induced abortions and statistical definitions on perinatal mortality figures. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 8: 391-400.
- Gissler M, Teperi J, Hemminki E, Meriläinen J (1995) Data quality after restructuring a nationwide medical birth registry. *Scand J Soc Med*; 23: 75-80.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, ym. (2012) Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*; 158A(3):588-596.
- Jones KL, Smith DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*; 2:999-1001.
- Kalter H (2003) Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotox Teratol*; 25:131-282.
- Komulainen J. (toim.) Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja. THL opas 7/2012. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) 2012, Helsinki.
- Laugesen K, Ludvigsson J, Schmidt M, Gissler M, Valdimarsdottir UA, Lunde A, Sorensen HT (2021) Nordic health registry-based research: a review of health care systems and key registries. *Clin Epidemiol*; 13:533-554.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Kansaneläkelaitos (2020) Suomen lääketilasto 2019. <http://www.julkari.fi/handle/10024/140837>
- Lammer EL, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB (1988) Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet*; 43:A58.
- Leinonen M, Martikainen V, Ellfolk M, Heino A, Kiuru-Kuhlefelt S, Malm H, Saastamoinen L, Gissler M (2020) Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996-2016. Raportti 16/2022. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki.
- Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ (2003) Prescription drugs during pregnancy and lactation-a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol*; 59:127-33.

- Malm H, Ritvanen A (2015) Talidomidi eilen ja tänään. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 2/2015: 25-29.
- Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I (2019) Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 220(1):57.e1-57.e13.
- Matsui D. (2012) Adherence with drug therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Int*; 2012: 796590.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, O’Gara PT, ym. (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary. *Circulation*; 129(23):2440-92.
- Patomo E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, ym. (2017) Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*; 376(23):2245-2254.
- Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R (1999) Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*; 354:1615.
- Reuvers M, Schaefer C. *Kirjassa Drugs during pregnancy and lactation*, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.
- Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. (2013) New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med*; 45:446-54.
- Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*. 3rd edition. Marcel Dekker 2000, New York and Basel.
- Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekbohm A, Kieler H. (2011) Drug use during pregnancy in Sweden—assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol*; 3:43-50.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2022) Epämuodostumat. (luettu 2.10.2022). <https://thl.fi/fi/tilastot-ja-data/tilastot-aiheit-tain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/epamuodostumat>
- Tomson T, Battino D, Perucca E. (2019) Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*; 32:246-252.
- U.S Food and Drug Administration. (2020) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Drug safety communication – Avoid use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-drug-safety-communication-avoid-use-nsaids-pregnancy-20?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
- Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. (2019) Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol*; 87:125-139.
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D’Souza J, MacDonald H, Tricco AC (2017) Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*; 7(7): e017248.

Liitteet

Liite 1. Käsitteet ja määritelmät

Raportissa on käytetty kulloinkin voimassa olleita käsitteitä ja määritelmiä, mikäli ei toisin ilmoiteta (Komulainen J. (toim.) 2012).

ATC-luokitus

Anatomis-terapeuttis-kemiallisessa (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksessa lääkkeet on jaoteltu sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat ja millaiset niiden kemialliset, farmakologiset ja terapeuttiset ominaisuudet ovat. ATC-järjestelmässä lääkkeet on jaoteltu 14 pääryhmään ja viiteen eri tasoon. Alin viides taso ilmaisee yksittäisen kemiallisen aineen tai aineyhdistelmän. Lääkkeiden ATC-ryhmittely tehdään vuosittain WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology'n (www.whocc.no), julkaiseman ATC classification index'n pohjalta. Suomenkielisen luokituksen julkaisee Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea. Tässä raportissa on käytetty vuoden 2018 luokitusta.

Average for gestational age (AGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on raskauden kestoja vastaava.

Elävänä syntynyt

Vastasyntynyt, joka raskauden kestosta riippumatta synnyttyään hengittää tai osoittaa muita elonmerkkejä, kuten sydämenlyöntejä, napanuoran sykintää tai tahdonalaisten lihasten liikkeitä riippumatta siitä, onko istukka irtaantunut tai napanuora katkaistu.

Ennenaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on alle 37+0 raskausviikkoa eli enintään 258 vrk (< 37+0 rvk tai < 259 vrk).

Merkittävä epämuodostuma

Lapsella tai sikiöllä todettu merkittävä synnynnäinen rakenteellinen poikkeavuus, kromosomipoikkeavuus tai synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta. Merkittävänä epämuodostumana ei pidetä elinten ja kudosten toiminnan häiriöitä, kehitysvammaisuutta, synnynnäisiä infektioita, vähäisiä yksittäin esiintyviä ulkonäköön liittyviä rakennepoikkeavuuksia, normaalivariaatioita, epämuodostumarekisterin poissulkulistalla olevia, tavallisia, merkitykseltään vähäisempiä epämuodostumia eikä perinnöllisiä tai muita sairauksia, joihin ei liity synnynnäisiä epämuodostumia.

Epämuodostumarekisterin poissulkulista noudattaa pääosin eurooppalaisen epämuodostumajärjestö European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies, EUROCAT, poissulkulistaa.

Epämuodostumatapaus

Suomen epämuodostumarekisteriin hyväksyty tapaus eli Suomessa elävänä tai kuolleena syntynyt lapsi tai keskeytetty sikiö, jolla on todettu ainakin yksi merkittävä synnynäinen epämuodostuma.

Epämuodostumatapauksien esiintyvyys syntyneillä

Epämuodostumatapausten (syntyneet lapset) lukumäärä 10 000 syntynyttä lasta kohti.

Epämuodostumatapausten kokonaisesiintyvyys

Epämuodostumatapausten (syntyneet lapset ja sikiön epämuodostuman perusteella tehdyt raskauden keskeyttämiset) lukumäärä 10 000 syntynyttä lasta kohti.

Imeväiskuolleisuus

Alle vuoden (lapsen ikä < 1 v tai < 365 vrk, karkausvuonna < 366 vrk tai syntymästä 0–364 vrk, karkausvuonna syntymästä 0–365 vrk) ikäisenä eli ensimmäisen elinvuoden aikana kuolleet lapset 1000 elävänä syntynyttä kohti.

Keskenmeno

Raskauden spontaani päättyminen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää, tai luotettavalla tutkimusmenetelmällä todettu sikiön spontaani kohdunsisäinen kuolema ja siihen liittyvä toimenpiteillä aikaansaatu raskauden päättyminen ennen 22+0 raskausviikkoa (< 22+0 rvk), kun sikiö painaa alle 500 grammaa (< 500 g). Keskenmenot eivät ole mukana tässä raportissa.

Kuolleena syntynyt

Sikiö tai vastasyntynyt, jolla syntyessään ei todeta elävänä syntyneen elonmerkkejä ja jonka syntymätapahtuma täyttää synnytyksen määritelmän ($\geq 22+0$ rvk tai ≥ 500 g).

Large for gestational age (LGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on yli kaksi keskihajontaa korkeampi kuin raskauden kestoa vastaava normaali paino (Sankilampi ym. 2013).

Lääkekorvaukset

Sairausvakuutuslain mukainen lääkekorvausjärjestelmä tuli voimaan vuonna 1964. Sairausvakuutus koskee kaikkia Suomessa asuvia ja sitä hoitaa Kela. Sairausvakuutus korvaa sairauden hoitoon määrättyjen reseptilääkkeiden tarpeellisia kustannuksia. Myös lääkemääräyksellä ostettujen lääketieteellisin perustein välttämättömien itsehoitolääkkeiden kustannuksia korvataan. Korvattavia ovat myös pitkäaikaisen ihosairauden hoitoon määrättyjen perusvoiteiden ja vaikean sairauden hoitoon käytettävien kliinisten ravintovalmisteiden kustannukset. Korvauksen saamisen edellytyksenä on, että lääkkeiden hintalautakunta (Hila) on hyväksynyt lääkkeelle, perusvoiteelle ja kliiniseen ravintovalmisteelle korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan.

Lääkekorvausjärjestelmässä on kolme korvausluokkaa: peruskorvausluokka sekä alempi ja ylempi erityiskorvausluokka. Korvaustasot on porrastettu lääketieteellisin perustein sairauden vaikeusasteen ja lääkehoidon välttämättömyyden mukaan.

Erityiskorvausta voidaan maksaa lääkkeistä, jotka on tarkoitettu vaikean ja pitkäaikaisen sairauden hoitoon. Sairauksista säädetään valtioneuvoston asetuksella ja erityiskorvausoikeuden saaminen edellyttää sairauskohtaista lääkärin lausuntoa. Myös peruskorvauksen saamista on vuodesta 1999 alkaen rajoitettu eräissä kalliissa ja hoidollisesti merkittävissä lääkkeissä. Lääkkeitä korvataan kerrallaan pääsääntöisesti enintään kolmen kuukauden tarvetta vastaava määrä.

Lääkekorvauksissa on kalenterivuositainen alkuomavastuu, joka on vuodesta 2016 alkaen ollut 50 euroa. Lääkekorvaus maksetaan, kun alkuomavastuu on täyttynyt. Peruskorvaus on 40 % lääkkeen hinnasta. Alempi erityiskorvaus on 65 % lääkkeen hinnasta ja ylempi erityiskorvaus 100 %. Ylemmässä erityiskorvausluokassa potilaat maksavat asiointikerralla 4,50 euron lääkekohtaisen omavastuun. Vuosiomavastuun (577,66 euroa vuonna 2020) ylityttyä potilaat maksavat jokaisesta korvattavasta valmisteesta 2,50 euron omavastuun.

Lääkeosto

Samalla kerralla yhdellä lääkemääräyksellä toimitettu yhden valmisteen lääkemäärä.

Pariteetti

Aiempien synnytysten lukumäärä.

Perinataalikuolleisuus

Kuolleen syntyneiden ja ensimmäisen elinviikon aikana (syntymästä 0–6 vrk tai lapsen ikä < 7 vrk) kuolleiden lasten määrä 1000 kaikkia syntyneitä lapsia (elävänä ja kuolleen syntyneet) kohti.

Perinataalivaihe

Perinataalivaihe alkaa, kun raskaus on kestänyt vähintään 22+0 raskausviikkoa (raskauden kesto $\geq 22+0$ vrk, jolloin sikiön / lapsen paino on tavallisesti noin 500 g) ja päättyy, kun syntymästä on kulunut enintään seitsemän täyttä vuorokautta (syntymästä 0 - 6 vrk tai lapsen ikä < 7 vrk).

Pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen lapsen tai sikiön paino, joka on alle 2500 grammaa (< 2500 g).

Raskauden keskeyttäminen

Toimenpiteillä käynnistetty raskauden päättymisen, joka ei ole synnytys ja johtaa yhden tai useamman sikiön (≥ 1) kuolemaan ja jossa sikiön ei tiedetä kuolleen kohtuun ennen keskeyttämistoimenpidettä. Raskaus voidaan keskeyttää Sosiaali- ja terveystieteiden lupa- ja valvontaviraston (Valvira) luvalla, kun raskaus on kestänyt $\leq 20+0$ raskausviikkoa ja sikiöllä epäillä tai on todettu olevan sairaus tai ruumiinvika, tai kun raskaus on kestänyt $\leq 24+0$ raskausviikkoa ja luotettavalla tutkimuksella on todettu vaikea sikiön sairaus tai ruumiinvika. Raskauden kestosta ja sikiön painosta riippumatta raskauden keskeyttäminen, joka tehdään raskauden keskeyttämisestä annetun lain nojalla, ei ole synnytys.

Raskauden kesto (gestaatioikä)

Raskauden kesto lasketaan viimeisen raskautta edeltäneen normaalin kuukautisvuodon ensimmäisestä päivästä ja ilmaistaan täysinä viikkoina ja päivinä (viikot + päivät) (ensimmäinen vuotopäivä on laskelmissa nollapäivä).

Syntymärekisterissä käytetään parasta arviota raskauden kestosta, joka on synnytyskertomuksessa luotettavimmaksi arvioitu raskauden kesto synnytyshetkellä. Raskaudenkeskeyttämisrekisterissä raskauden kesto lasketaan keskeyttämistoimenpidepäivän mukaan. Epämuodostumarekisterissä käytetään edellä esitettyjä laskutapoja synnytysten, sikiöperusteella tehtyjen raskauden keskeyttämisten ja spontaanien keskenmenojen kohdalla.

Raskauskolmannes

Tässä tutkimuksessa käytetyt rajaukset:

1. raskauskolmannes: 0–12 rvk (0–84 raskauspäivää)
2. raskauskolmannes 13–26 rvk (85–182 raskauspäivää)
3. raskauskolmannes 27 rvksynnytys (noin 40–42 rvk) (183 raskauspäivää – synnytys, noin 280 rvk).

Small for gestational age (SGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on alle kaksi keskihajontaa alhaisempi kuin raskauden kestoja vastaava normaali paino (Sankilampi ym. 2013).

Synnytys (syntynyt lapsi)

Vähintään 22+0 raskausviikon ($\geq 22+0$ rvk) ikäisen tai vähintään 500 gramman (≥ 500 g) painoisen yhden tai useamman sikiön tai lapsen (≥ 1) alateitse tai keisarileikkauksella syntymiseen johtava tapahtuma. Elävänä syntyneen lapsen syntymä on aina synnytys.

Syntymäpaino

Sikiön tai lapsen paino punnitaan mieluiten yhden (1), mutta viimeistään kolmen (≤ 3) tunnin sisällä syntymähetkestä ja ilmaistaan täysinä grammoina (g).

Täysiaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on vähintään 37+0 raskausviikkoa, mutta alle 42+0 raskausviikkoa ($37+0$ rvk \leq raskauden kesto $< 42+0$ rvk tai 259 rvk \leq raskauden kesto < 294 rvk).

Yliaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on vähintään 42+0 raskausviikkoa eli vähintään 294 rvk ($\geq 42+0$ rvk tai ≥ 294 rvk).

Liite 2. Aineistossa esiintyvät anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) luokituksen pää-, terapia- ja kemiallisen alaryhmän mukaiset ATC-luokat

ATC	Lääkeryhmät
A	Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
A01	Suun ja hampaiden hoitoon tarkoitetut valmisteet
A01A	Suun ja hampaiden hoitoon tarkoitetut valmisteet
A02	Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet
A02A	Antasidit
A02B	Maha- ja pohjukaisuolihaavan sekä refluksitaudin hoitoon tarkoitetut valmisteet
A03	Ruuansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden lääkkeet
A03A	Ruuansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden lääkkeet
A03B	Belladonnaa tai sen johdoksia sisältävät valmisteet
A03C	Spasmolyytin ja psyykenlääkkeen yhdistelmävalmisteet
A03F	Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkeaineet
A04	Pahoinvointilääkkeet
A04A	Pahoinvointilääkkeet
A05	Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet
A05A	Sappilääkkeet
A06	Ummetuslääkkeet
A06A	Ummetuslääkkeet
A07	Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet
A07A	Suolistoinfektioilääkkeet
A07D	Suolen liikkuvuutta estävät lääkeaineet
A07E	Suolistotulehdusten lääkkeet
A08	Laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita
A08A	Laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita
A09A	Ruuansulatusta edistävät valmisteet, sis. entsyymit
A10	Diabeteslääkkeet
A10A	Insuliinit ja insuliini johdokset
A10B	Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja
A11	Vitamiinit
A11C	A- ja D-vitamiini, A- ja D-vitamiinin yhdistelmävalmisteet
A12	Kivennäisaineet
A12A	Kalsium
A12B	Kalium
A12C	Muut kivennäisaineet
A16	Muut ruuansulatuselimestön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
A16A	Muut ruuansulatuselimestön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
B	Veritautien lääkkeet
B01	Antitromboottiset lääkeaineet
B01A	Antitromboottiset lääkeaineet

B02	Hemostaatit
B02A	Antifibrinolyytit
B02B	K-vitamiini ja muut hemostaatit
B03	Anemialääkkeet
B03A	Rautavalmisteet
B03B	B12-vitamiini ja foolihappo
B03X	Muut anemialääkkeet
B05	Veren korvikkeet ja perfuusioliuokset
B05A	Veri ja verivalmisteet
B05B	Suonensisäiset valmisteet
B05C	Huuhteluliuokset
B05X	Infuusiokonsentraatit
B06	Muut hematologiset valmisteet
B06A	Muut hematologiset valmisteet
C	Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet
C01	Sydänlääkkeet
C01A	Sydänglykosidit
C01B	Rytmihäiriölääkkeet, ryhmät I ja III
C01C	Sympatomimeetit
C01D	Iskeemisen sydäntaudin lääkkeet
C02	Verenpainelääkkeet
C02A	Antiadrenergiset lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat
C02C	Antiadrenergiset lääkeaineet, perifeerisesti vaikuttavat
C02K	Muut verenpainelääkkeet
C03	Diureetit
C03A	Tiatsidit
C03B	Tiatsideja muistuttavat diureetit
C03C	Loop-diureetit
C03D	Aldosteroniantagonistit ja muut kaliumia säästävät diureetit
C03E	Kaliumia säästävien ja muiden diureettien yhdistelmävalmisteet
C04	Perifeeriset vasodilatoijat
C04A	Perifeeriset vasodilatoijat
C05	Suonikohjujen ja peräpukamien hoitoon tarkoitetut valmisteet
C05A	Suonikohjujen ja peräpukamien hoitoon tarkoitetut valmisteet
C05B	Paikalliset peräpukamien ja peräaukon haavaumien hoitoon tarkoitetut valmisteet
C07	Beetasalpaajat
C07A	Beetasalpaajat
C07B	Beetasalpaajat ja tiatsidit
C07F	Beetasalpaajat, muut yhdistelmävalmisteet
C08	Kalsiumkanavan salpaajat
C08C	Pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat
C08D	Sydämeen vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat
C09	Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet
C09A	ACE:n estäjät

C09B	ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet
C09C	Angiotensiini II -antagonistit
C09D	Angiotensiini II -antagonistit, yhdistelmävalmisteet
C09X	Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet
C10	Lipidejä muuntavat lääkeaineet
C10A	Lipidejä muuntavat lääkeaineet
C10B	Lipidejä muuntavat lääkeaineet, yhdistelmävalmisteet
D	Ihotautilääkkeet
D01	Ihon sienitautien lääkkeet
D01A	Paikallisesti käytettävät sienitautilääkkeet
D01B	Systeemisesti käytettävät sienitautilääkkeet
D02	Pehmentävät ja suojaavat valmisteet
D02A	Pehmentävät ja suojaavat valmisteet
D03	Haavojen hoitoon tarkoitettut valmisteet
D03A	Haavojen hoitoon tarkoitettut valmisteet
D03B	Entsyymit
D04	Kutinaa lievittävät lääkeaineet, sis. antihistamiinit, puudutteet ym.
D04A	Kutinaa lievittävät lääkeaineet, sis. antihistamiinit, puudutteet ym.
D05	Psoriaasilääkkeet
D05A	Ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet
D05B	Systeemisesti käytettävät psoriaasilääkkeet
D06	Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet
D06A	Paikallisantibiootit
D06B	Paikallisesti käytettävät kemoterapia-aineet
D07	Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit
D07A	Kortikosteroidit
D07B	Kortikosteroidien ja antiseptien yhdistelmävalmisteet
D07C	Kortikosteroidien ja antibioottien yhdistelmävalmisteet
D07X	Kortikosteroideja sisältävät muut yhdistelmävalmisteet
D09	Lääkesiteet
D09A	Lääkesiteet
D10	Aknelääkkeet
D10A	Ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet
D10B	Systeemisesti käytettävät aknelääkkeet
D11	Muut ihotautien lääkkeet
D11A	Muut ihotautien lääkkeet
G	Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit
G01	Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit
G01A	Mikrobilääkkeet, lukuun ottamatta yhdistelmävalmisteita kortikosteroidien kanssa
G02	Muut gynekologiset valmisteet
G02A	Kohtua supistavat lääkeaineet
G02B	Paikallisesti käytettävät ehkäisimet
G02C	Muut gynekologiset valmisteet
G03	Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet

G03A	Systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet
G03B	Androgeenit
G03C	Estrogeenit
G03D	Progestageenit
G03F	Androgeenien ja naissukupuushormonien yhdistelmävalmisteet
G03G	Progestageenien ja estrogeenien yhdistelmävalmisteet
G03H	Gonadotropiinit ja muut ovulaation stimuloijat
G03X	Antiandrogeenit
G04	Virtsaelinten sairauksien lääkkeet
G04B	Virtsaelinten sairauksien lääkkeet
G04C	Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun lääkkeet
H	Systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja ja insulijneja
H01	Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit
H01A	Aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja analogit
H01B	Aivolisäkkeen takalohkon hormonit
H01C	Hypotalamuksen hormonit
H02	Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit
H02A	Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit
H02B	Systeemisesti käytettävät kortikosteroideja sisältävät yhdistelmävalmisteet
H03	Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito
H03A	Kilpirauhashormonit
H03B	Tyreostaatit
H04	Haiman hormonit
H04A	Glykogenolyttiset hormonit
H05	Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet
H05B	Lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkkeaineet
J	Systeemisesti vaikuttavat infektio lääkkeet
J01	Systeemiset bakteerilääkkeet
J01A	Tetrasykliinit
J01C	Beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit
J01D	Muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet
J01E	Sulfonamidit ja trimetopriimivalmisteet
J01F	Makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit
J01G	Aminoglykosidit
J01M	Kinoliinijohdokset
J01X	Muut bakteerilääkkeet
J02	Systeemiset sienilääkkeet
J02A	Systeemiset sienilääkkeet
J04	Mykobakteerilääkkeet
J04A	Tuberkuloosilääkkeet
J04B	Lepralääkkeet
J05	Systeemiset viruslääkkeet
J05A	Virukseen vaikuttavat lääkkeaineet

J06	Immunoseerumit ja immunoglobuliinit
J06B	Immunoglobuliinit
L	Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat
L01	Antineoplastiset lääkkeaineet
L01A	Alkyloivat lääkkeaineet
L01B	Antimetaboliitit
L01C	Kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet
L01E	Proteiinikinaasin estäjät
L01X	Muut antineoplastiset lääkkeaineet
L02	Endokrinologiset lääkkeaineet
L02A	Hormonit ja vastaavat valmisteet
L02B	Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet
L03	Immunostimulantit
L03A	Immunostimulantit
L04	Immunosuppressantit
L04A	Immunosuppressantit
M	Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
M01	Tulehduskipu- ja reumalääkkeet
M01A	Tulehduskipu- ja reumalääkkeet
M01C	Spesifiset reumalääkkeet
M02	Lihäs- ja nivelsärkyjen paikallishoitoon tarkoitettut valmisteet
M02A	Lihäs- ja nivelsärkyjen paikallishoitoon tarkoitettut valmisteet
M03	Lihäselaksantit
M03A	Perifeerisesti vaikuttavat lihäselaksantit
M03B	Keskushermostoon vaikuttavat lihäselaksantit
M04	Kihti­lääkkeet
M04A	Kihti­lääkkeet
M05	Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet
M05B	Luun rakenteeseen ja mineralisaatioon vaikuttavat lääkkeet
M09A	Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
N	Hermostoon vaikuttavat lääkkeet
N01	Anestesia-aineet
N01B	Paikallisuudutteet
N02	Analgeetit
N02A	Opioidit
N02B	Muut analgeetit ja antipyreetit
N02C	Migreenilääkkeet
N03	Epilepsialääkkeet
N03A	Epilepsialääkkeet
N04	Parkinsonismilääkkeet
N04A	Antikolinergit
N04B	Dopaminergit
N05	Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet
N05A	Psykoosilääkkeet

N05B	Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet
N05C	Unilääkkeet
N06	Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet
N06A	Masennuslääkkeet
N06B	Keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet
N06C	Psykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet
N06D	Dementiaalilääkkeet
N07	Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet
N07A	Parasympatomimeetit
N07B	Riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet
N07C	Huimauslääkkeet
P	Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet
P01	Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet
P01A	Amebiaasin hoitoon tarkoitetut lääkeaineet
P01B	Malarialääkkeet
R	Hengityselinten sairauksien lääkkeet
R01	Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet
R01A	Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet
R01B	Systemisesti käytettävät nenän tukkoisuutta lievittävät valmisteet
R02	Nielun sairauksien lääkkeet
R02A	Nielun sairauksien lääkkeet
R03	Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet
R03A	Adrenergiset inhalaatiot
R03B	Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot
R03C	Systemisesti käytettävät adrenergiset valmisteet
R03D	Muut systemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet
R05	Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet
R05C	Ekspektorantit, myös yhdistelmävalmisteet muiden lääkeaineiden (ei yskänhillitsijöiden) kanssa
R05D	Yskänhillitsijät, myös yhdistelmävalmisteet muiden lääkeaineiden (ei ekspektoranttien) kanssa
R05F	Yskänhillitsijöiden ja ekspektoranttien yhdistelmä
R06A	Systemiset antihistamiinit
S	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
S01	Silmätautien lääkkeet
S01A	Mikrobilääkkeet
S01B	Tulehduslääkkeet
S01C	Tulehdus- ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet
S01E	Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet
S01F	Mydriaatit ja sykloplegian aiheuttavat lääkeaineet
S01G	Verisuonia supistavat lääkeaineet ja allergialääkkeet
S01H	Paikallisuudutteet
S01K	Kirurgiset apuaineet

S01X	Muut silmätautien lääkkeet
S02	Korvatautien lääkkeet
S02A	Mikrobilääkkeet
S02B	Kortikosteroidit
S02C	Kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet
S02D	Muut korvatautien lääkkeet
S03	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
S03C	Kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet
V	Muut
V01	Allergeenit
V01A	Allergeenit
V03	Myrkytysten, yliannostusten ym. hoitoon käytettävät valmisteet
V03A	Muut lääkevalmisteet

Liite 3. Kelan lääkekorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet

Koodi	Sairaus tai lääke
101	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta
102	Vesitystauti
103	Diabetes, insuliinihoito
104	Kilpirauhasen vajaatoiminta
105	Lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta
106	Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
107	Perniöösi anemia ja muut B ₁₂ -vitamiinin imeytymishäiriöt
108	Halvausmainen lihasheikkous (Myasthenia gravis)
109	MS-tauti
110	Parkinsonin tauti ja siihen verrattavat liikehäiriöt
111	Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat
112	Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt
113	Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt
114	Glaukooma
115	Rintasyöpä
117	Leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydintaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit
119	Trigeminus- tai glossofaryngikusneuralgia
120	Gammaglobuliinin puutostila
121	Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta
122	Aplastinen anemia
123	D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt
124	Synnynnäiset aineenvaihdintahäiriöt
126	Krooniset hyytymishäiriöt
127	Elinsiirron tai kudossiirron jälkitila
128	Gynekologiset syövät
129	Itsenäinen verihutaleiden tai granulosyyttien niukkuus
130	Pahanlaatuiset kasvaimet, joita ei ole edellä erikseen mainittu
132	Sarkoidoosi
133	Vaikea haiman krooninen vajaatoiminta
134	Yleinen erythrodermia
135	Rakkoihottuma
137	Dialyysihoitoa edellyttävä uremia
138	Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä anemia
150	Dasatinibi

151	Eliglustaatti, imigluseraasi ja velagluseraasi alfa
152	Nilotinibi
157	Dimetyylifumaraatti, glatirameeriasetaatti, interferoni beeta ja teriflunomidi (MS-tauti)
160	Eksenatidi
162	Liraglutidi
164	Fingolimodi ja kladriibiini
166	Daltepariini ja tintsapariini (yli 6 kuukauden hoidossa)
171	Degludekinsuliini
177	Glargininsuliini 300 U/ml
180	Interferoni alfa
181	Retigabiini ja vigabatriini
182	Brivarasetami, eslikarbatsepiini, gabapentiini, lakosamidi, levetirasetaami, perampaneeli, pregabaliini, tiagabiini ja tsonisamidi
183	Lamotrigiini ja topiramaatti
187	Mykofenolihappo
188	Vaikeahoitoinen psykoosi
189	Imatinibi
190	Lantaanikarbonaatti, sevelameeri ja sukroferrinen oksihydroksidi
193	Rasagiliini
194	Hyytymistekijä VIII ja von Willebrand -tekijä von Willebrandin taudin hoitoon
195	Agalsidaasi alfa, agalsidaasi beeta ja migalastaatti
196	Parikalsitoli ja sinakalseetti
198	Sorafenibi
201	Krooninen sydämen vajaatoiminta
202	Hajapesäkkeiset sidekudostaudit ja reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat
203	Krooninen keuhkoastma ja läheisesti sitä muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet
205	Krooninen verenpainetauti
206	Krooninen sepelvaltimotauti ja siihen liittyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö
207	Krooniset sydämen rytmihäiriöt
208	Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti
211	Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt
212	Kihti
213	Krooniseen sepelvaltimotautiin liittyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö
214	Vaikea ja pitkäaikainen narkolepsia
215	Diabetes, muu kuin insuliinihoito
280	Klopidogreeli
281	Abatasepti, adalimumabi, anakinra, etanersepti, golimumabi, iksekitsumabi, infliksimabi, sarilumabi, sekukinumabi, sertolitsumabipegoli ja tosilitsumabi

282	Natriumoksibaatti ja modafiniili
285	Dulaglutidi, eksenatidi, liraglutidi ja semaglutidi (tyypin 2 diabetes, aikuiset)
286	Siklosporiini-silmätippa
288	Febuksostaatti
290	Apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani (eteisvärinä)
291	Tofasitinibi
3005	Tofasitinibi
3006	Barisitinibi
3007	Erenumabi, fremanetsumabi ja galkanetsumabi
301	Kasvuhormoni
3016	Binimetinibi ja enkorafenibi
3023	Koivun allergeenuute (aikuiset)
3025	Kalsiumkarbonaatti
3027	Benralitsumabi
303	Dimetyyllifuramaatti, glatirameeriasetaatti, interferoni beeta, ofatumumabi, ponestimodi ja teriflunomidi (MS-tauti)
304	Dornaasi alfa
306	Erytropoietiini ja darbepoetiini
307	Rivastigmiini
309	Nalmefeeni ja naltreksoni
310	Orlistaatti ja sibutramiini (liikalihavuuden hoidossa käytettävät lääkkeet)
313	Abatasepti, adalimumabi, etanersepti, golimumabi, guselkumabi, iksekitsumabi, infliksimabi, risankitsumabi, sarilumabi, sekukinumabi, sertolitsumabipegoli, tosilitsumabi ja ustekinumabi (reumasairaudet)
315	Klopidogreeli
316	Imatinibi
317	Takrolimuusi- ja pimekrolimuusivoide
319	Efalitsumabi tai etanersepti (psoriaasi)
320	Lantaanikarbonaatti
321	Parikalsitoli ja sinakalseetti
326	Adalimumabi, golimumabi, infliksimabi ja ustekinumabi (suolistosairaudet)
331	Atomoksetiini
333	Eliglustaatti, imigluseraasi ja velagluseraasi alfa
338	C1-esteraasin estäjä, ikatibantti, konestaatti alfa ja lanadelumabi
339	Buprenorfiinia ja nalaksonia sisältävä valmiste
342	Dronedaroni
344	Omalitsumabi
345	Kolesevelaami
346	Eksenatidi, liksisenatidi ja liraglutidi
347	Denosumabi

349	Febuksostaatti
350	Kapsaisiini
351	Apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani (eteisvärinä)
353	Fingolimodi
355	Dienogesti
358	Liraglutidi
359	Mirabegroni
364	Koivun allergeenuute
366	Naprokseenin ja esomepratsolin yhdistelmävalmiste
368	Natriumdokusaatin ja sorbitolin yhdistelmävalmiste
371	Degludeksinsuliini
376	Syanokobolamiini
377	Apremilasti ja dimetyylifumaraatti (psoriaasi)
379	Apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen pitkäaikaiseen ehkäisyyn
380	Adalimumabi (hidradenitis suppurativa)
382	Glargininsuliini 300 U/m
395	Dupilumabi
503	Synnyttäiset aineenvaihdunnan häiriöt
504	Päivittäistä letkuruokintaa vaativat tilat
601	Ravintoaineiden, lähinnä rasvojen, vaikeat imeytymishäiriöt
111, 199, 181-183, 3046, 3069	Epilepsia
112, 188, 3062	Psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt
103, 160, 162, 171, 177, 215, 285, 295, 3051, 346, 358, 371, 382	Diabetes
109, 157, 164, 303, 353	MS-tauti
107, 376	Perniöösi anemia ja muut B ₁₂ -vitamiinin imeytymishäiriöt

202, 281, 291, 3005, 313	Reumasairaudet
130, 180, 198, 323, 3016	Pahanlaatuiset kasvaimet, joita ei ole edellä erikseen mainittu
212, 288, 349	Kihti
124, 151, 333	Synnynnäiset aineenvaihduntahäiriöt
207, 290, 351	Krooniset sydämen rytmihäiriöt
203, 251, 3027	Krooninen keuhkoastma ja läheisesti sitä muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet

Liite 4. Kansainvälisen ICD-9 -tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät

740	Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat
741	Selkärankahalkio
742	Hermoston muut synnynnäiset epämuodostumat
743	Silmän synnynnäiset epämuodostumat
744	Korvan, kasvojen ja kaulan synnynnäiset epämuodostumat
745	Synnynnäiset sydämen bulbus- ja väliseinädefektit
746	Muut synnynnäiset sydänviat
747	Muun verenkiertoelimistön synnynnäiset epämuodostumat
748	Hengityselinten synnynnäiset epämuodostumat
749	Huuli- ja/tai suulakihalkio
750	Ylämahasuolikanavan synnynnäiset epämuodostumat
751	Ruoansulatuskanavan muut synnynnäiset epämuodostumat
752	Sukupuolielinten synnynnäiset epämuodostumat
753	Virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat
754	Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
755	Muut raajojen epämuodostumat
756	Muut tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
757	Ihon, hiusten ja kynsien synnynnäiset epämuodostumat
758	Kromosomipoikkeavuudet
759	Muut synnynnäiset epämuodostumat

Yhdistetyt ICD-9 -diagnoosiryhmät

- Hermoston synnynnäiset epämuodostumat
ICD-9: 740, 741, 742
- Verenkiertoelinten synnynnäiset epämuodostumat
ICD-9: 745, 746, 747
- Ruoansulatuselinten synnynnäiset epämuodostumat, lukuun ottamatta huulen ja suun alueen halkioita
ICD-9: 750, 751
- Sukupuoli- ja virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 752, 753
- Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 754, 755, 756
- Muut synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 757, 759

Liite 5. Tietolähteet

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Syntyneiden lasten rekisteri

THL ylläpitää laissa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi syntyneiden lasten rekisteriä. Rekisteri on perustettu vuonna 1987 ja sisältää tietoja kaikista Suomessa synnyttäneistä ja syntyneistä lapsista 7 vrk:n ikään asti. Rekisterin tietoja kerätään äitiyshuollon, synnytystoiminnan ja vastasyntyneiden hoidon tutkimusta ja kehittämistä sekä järjestämistä varten.

Rekisteriin kootaan tiedot kaikista elävänä syntyneistä lapsista ja kuolleena syntyneistä lapsista, joiden raskaus on kestänyt vähintään 22 viikkoa tai joiden syntymäpaino on vähintään 500 g. Synnytyssairaalan on 7 vrk:n ikään mennessä täytettävä sähköinen lomake, joka lähetetään THL:een. Kotisyntytyksissä lomakkeen täytöstä huolehtii synnytyksessä avustanut kätilö tai lääkäri.

Sairaaloiden ilmoittamat tiedot tarkistetaan. Puuttuvat tai virheelliseksi epäillyt tiedot tarkistetaan sairaaloista ja korjataan tietokantaan. Syntymärekisteriä täydennetään Digi- ja väestötietoviraston elävänä syntyneiden lasten tiedoilla ja Tilastokeskuksen kuolleena syntyneiden ja ensimmäisen viikon aikana kuolleiden lasten tiedoilla. Näiden lisäysten jälkeen rekisterin kattavuus on käytännössä sataprosenttinen.

Vuosina 1990, 1996, 2004 ja 2017 syntymärekisterin tietosisältöä muutettiin luotettavuuden parantamiseksi. Lisäksi lomakkeen muuttujien määritelmiä ja käsitteitä on tarvittaessa aika ajoin tarkennettu. Raskauteen ja vastasyntyneisyyteen liittyvät määritelmät ja käsitteet pohjautuvat ICD-10-tautiluokitukseen (Komulainen J. (toim.) 2012).

Epämuodostumarekisteri

THL ylläpitää laissa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi epämuodostumarekisteriä. Epämuodostumarekisteri on perustettu vuonna 1962 ja tapaustietojen rekisteröinti on aloitettu 1.1.1963. Rekisterin päätarkoituksena on epämuodostumien esiintyvyyden ja laadun jatkuvalla seurannalla pyrkiä ajoissa havaitsemaan mahdolliset uudet sikiötä vaurioittavat tekijät ympäristössä ja ehkäistä epämuodostumien syntyä vaikuttamalla näihin tekijöihin.

Epämuodostumarekisteriin kerätään valtakunnallisesti tiedot elävänä ja kuolleena syntyneillä lapsilla sekä sikiöillä todetuista synnyttämisistä epämuodostumista ja kromosomipoikkeavuuksista. Epämuodostumailmoitus tehdään mahdollisimman pian poikkeavuuden havaitsemisen jälkeen lapsen synnyttyä tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Epämuodostumatiedot kerätään pääsääntöisesti lapsen ensimmäisen ikävuoden ajalta, mutta rekisteri kerää tietoja myös myöhemmin todetuista epämuodostumista. Samasta lapsesta tai sikiöstä voi rekisteriin tulla useita ilmoituksia, jotka täydentävät rekisteriin aiemmin saatuja tietoja ja varmistavat epämuodostumadiagnoosia.

Epämuodostumarekisteri saa epämuodostumatietoja sairaaloista, terveydenhuollon ammattihenkilöiltä ja genetiikan laboratorioista. Epämuodostumarekisteri kerää epämuodostumatietoja myös THL:n syntymä-, hoitoilmoitus-, raskaudenkeskeyttämis- ja näkövammarekistereistä, Sosiaali- ja terveystieteiden lupa- ja valvontavirastosta (Valvira) ja Tilastokeskuksen kuolemansyytilastosta. Epämuodostumadiagnoosit varmistetaan tarvittaessa lasta/sikiötä/naista hoitaneista tai tutkineista terveydenhuollon yksiköistä.

Epämuodostumarekisterin tietosisältöä ja tietojen keräystapaa on uusittu vuosina 1985, 1993, 2005 ja 2014. Vuodesta 1993 alkaen tilastojen kattavuuden voidaan katsoa olevan erittäin hyvä, vaikka varsinaisia kattavuusselvityksiä ei vuoden 1993 uudistuksen jälkeen ole tehty. Epämuodostumatapauksien ja merkittävien epämuodostumien käsitteet, eri epämuodostumien määritelmät ja luokittelut sekä rekisterin tiedonkeruu ja sisältö ovat pysyneet samoina vuodesta 1993 alkaen. Käytetyt perusmääritelmät ovat myös pysyneet samoina (Komulainen J. (toim.) 2012).

Raskaudenkeskeyttämisrekisteri

Raskaudenkeskeyttämisrekisteriin kerätään tiedot kaikista raskaudenkeskeytyksiä suorittavista sairaaloista Suomessa. Tilaston perusjoukko muodostuu kaikista naisista, joille on tehty raskaudenkeskeytys. Raskauden keskeyttämisestä annetun lain (239/1970) ja sen nojalla annetun asetuksen (359/1970) mukaisesti terveydenhuollon toimintayksikön, jossa keskeytys on suoritettu, on toimitettava sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön vahvistamalla lomakkeella ilmoitus suoritetusta raskauden keskeyttämisestä THL:lle kuukauden kuluessa toimenpiteen suorittamisesta. Tiedot tallennetaan lomakkeilta raskaudenkeskeyttämisrekisteriin, jota THL ylläpitää laissa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi. Rekisterin tiedot ovat sähköisessä muodossa vuodesta 1983 alkaen. Rekisterin tarkistusajoja tehdään säännöllisesti ja epäselvät tapaukset tarkistetaan toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta. Rekisterin kattavuus on lähes sataprosenttinen.

Epäselvien tapausten selvittämiseksi raskaudenkeskeyttämisrekisterin tietoja verrataan muiden rekisterien (syntymä-, epämuodostuma- ja hoitoilmoitusrekisterit) tietoihin. Tarvittaessa pyydetään tarkistus toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta.

Kansaneläkelaitos (Kela)

Reseptitiedosto

Kelan lääkekorvausten käsittelyä varten ylläpitämä reseptitiedosto sisältää tiedot kaikista lääkeostoista, joista sairausvakuutuskorvaus on maksettu asiakkaalle suoraan apteekista, sekä niistä korvattavien lääkkeiden ostoista, jotka ovat jääneet alle 50 euron alkuomavastuun. Tietoja on kerätty koneellisesti vuodesta 1994 alkaen.

Reseptitiedosto sisältää ostopäivän lisäksi reseptilomakkeessa olevat potilasta, lääkettä ja lääkäreitä sekä kustannuksia ja korvauksia koskevat tiedot. Vuosina 1998–2001 osuus oli 97 prosenttia. Vuonna 2006 rekisteri sisälsi 98 prosenttia kaikista

korvatuista lääkeostoista (resepteistä). Vuonna 2007 osuus oli 99 prosenttia ja tämän jälkeen prosenttia ei ole laskettu sillä rekisteri on sisältänyt kaikki korvatut lääkeostot. Korvausjärjestelmän ja siten kokonaan Kelan tiedostojen ulkopuolella ovat reseptilääkkeet, joilla ei ole vahvistettua korvattavuutta ja kohtuullista tukkuhintaa sekä valtaosa itsehoitolääkkeistä ja sairaaloissa käytetyt lääkkeet.

Lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

Kelan ylläpitämä erityiskorvausoikeuksien tiedosto sisältää lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien sekä kliinisten ravintovalmisteiden ja rajoitetusti peruskorvattavien lääkkeiden korvausoikeuksien hakemus-, valmistelu-, päätös- ja seurantatiedot. Tietoja on kerätty sairausvakuutuksen voimaantulosta lähtien vuodesta 1964.

Sairauksista, joiden hoidossa käytettävät lääkkeet voidaan hyväksyä erityiskorvattaviksi, säädetään valtioneuvoston asetuksella. Erityiskorvauksen saaminen edellyttää, että lääkkeiden hintalautakunta on hyväksynyt käytettävän lääkevalmisteen erityiskorvattavaksi kyseisen sairauden hoidossa ja että potilaalla on voimassa oleva korvausoikeus. Korvausoikeutta haetaan Kelalta, ja sairaus osoitetaan lääkärin antamalla todistuksella. Erityiskorvausoikeus voidaan myöntää määräaikaisena tai ilman määräaikaa. Erityiskorvausoikeuden hyväksymisen lääketieteelliset kriteerit, joista Kela päättää, voivat poiketa vallitsevista diagnostisista kriteereistä tai hoidon aloittamisen rajoista. Ks. myös liite 1. Käsitteet ja määritelmät: Lääkekorvaukset.

Rajoitetusti peruskorvattavista (aiemmin merkittävistä ja kalliista tai erityisperustein korvattavista) lääkkeistä säädettiin vuoteen 2005 asti valtioneuvoston asetuksella. Kela päättää korvausoikeuden hyväksymiseen vaadittavista lääketieteellisistä edellytyksistä ja selvityksistä. Kelan myöntämä korvausoikeus näihin lääkkeisiin on määräaikainen.

Lääketieteellisin perustein vaikeiksi arvioitavista sairauksista, joiden hoitoon käytettävät kliiniset ravintovalmisteet voidaan hyväksyä korvattaviksi, on säädetty valtioneuvoston asetuksella. Kela päättää korvausoikeuden hyväksymiseen vaadittavista lääketieteellisistä edellytyksistä.