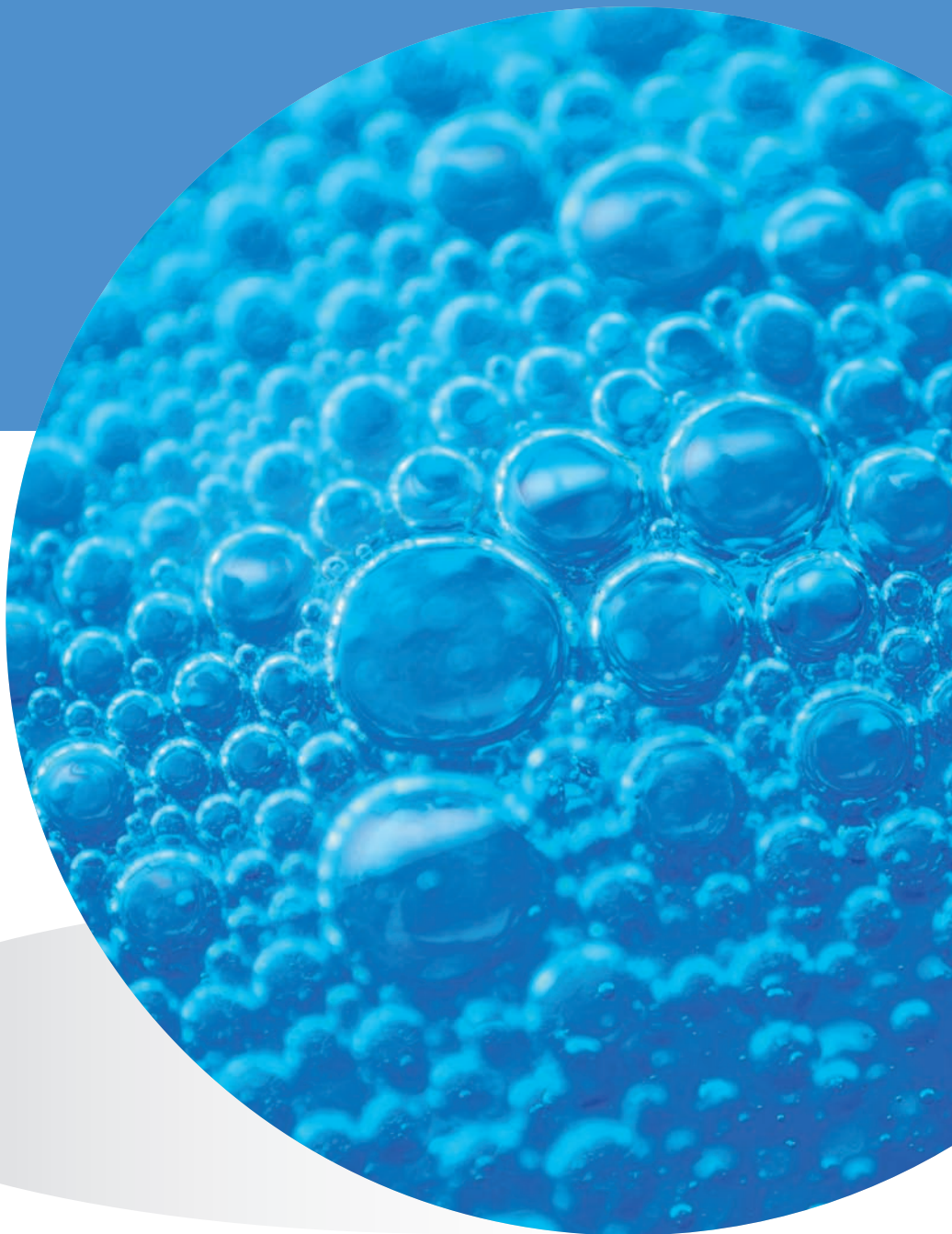


Miia Artama
Mika Gissler
Heli Malm
Mareena Paldán
Annukka Ritvanen
Asiantuntijaryhmä

Lääke ja raskaus -pilottihankkeen tuloksia

Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö,
syntyneiden lasten perinataaliterveys ja
epämuodostumariski

RAPORTTI



Kiitokset

Tekijät kiittävät aiempia pilottihankkeen projektiryhmän jäseniä: Sari Ekholmia, Joanna McCormackia ja Jyrki Vanakoskea. Kiitämme Hilikka Ruuskaa Kelasta ja Tinna Voipiota Lääkelaitoksesta. Kiitos THL:n toimitusneuvostojen jäsenille, erityisesti tämän raportin esilukijoille.

TYÖRYHMÄ

Artama Miia	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Gissler Mika	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Klaukka Timo	Kansaneläkelaitos
Malm Heli	Teratologinen tietopalvelu, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
Meriläinen Jouni	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Nylander Olli	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Paldán Mareena	Kansaneläkelaitos
Palva Erkki	Lääkelaitos
Ritvanen Annukka	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Sevón Tiina	Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus
Tyrkkö Kristiina	Kansaneläkelaitos

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Taitto: Christine Strid

ISBN 978-952-245-134-7 (painettu)

ISSN 1798-0070 (painettu)

ISBN 978-952-245-135-4 (pdf)

ISSN 1798-0089 (pdf)

Yliopistopaino
Helsinki 2009

In Memoriam

TIMO KLAUKKA

1945–2009

Timo Klaukka oli Kelan terveystutkimuksen päällikkö ja tutkimusprofessori sekä Kuopion yliopiston epidemiologian dosentti. Hän edisti merkittävästi lääkäreille suunnattua lääkeinformaatiota jo opiskeluajoinaan lähtien. Timo Klaukka oli aktiivinen kirjoittaja. Hänellä oli Lääkäri-lehdessä käytössään palsta, jonka lisäksi hän julkaisi lukuisia artikkeleita kansainvälisissä tieteellisissä lehdissä. Timo Klaukka osallistui lukuisiin terveysrekistereitä hyödyntäviin tutkimuksiin. Hän oli aktiivisesti mukana Lääkelaitoksen, Kelan sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (aiemmin Stakes) yhteistyönä toteuttamassa Lääke ja raskaus -pilottihankkeessa sekä myöhemmässä Lääkehoito ja raskaus -hankkeessa. Hän oli alusta lähtien mukana ideoimassa hanketta ja toimi sen ohjausryhmän jäsenenä. Hänen tutkimuksellista intoaan, pitkää kokemustaan ja laaja-alaista kansanterveydellistä näkemystään on vaikea korvata.

Esipuhe

Raskauden aikaisen lääkkeiden käytön vaikutuksista sikiöön tiedetään vähän. Vain muutamien lääkkeiden tiedetään varmasti olevan sikiövaurioita aiheuttavia, mutta toisaalta vain harvan lääkkeen tiedetään olevan turvallinen raskauden aikana käytettynä. Käyttöön tulee jatkuvasti uusia lääkkeitä, joiden kohdalla tieto raskauden aikaisen käytön turvallisuudesta perustuu vain eläinkokeisiin. Eläinkokeet ovat suuntaa-antavia, mutta niiden tuloksia ei voida suoraan soveltaa ihmiseen. Eettiset syyt rajoittavat mahdollisuuksia tutkia lääkkeiden käyttöä raskaana olevilla naisilla ennen lääkkeen myyntiluvan myöntämistä.

Kun riittävää tietoa lääkkeiden raskauden aikaisen käytön turvallisuudesta ei ole, voi äidin terveyden kannalta tärkeä lääkehoito jäädä myös määräämättä. Kroonisten sairauksien raskauden aikainen lääkehoito on erityiskysymys: hoitamaton äidin perussairaus voi olla terveysriski sekä äidille että sikiölle, mutta toisaalta lääkitykseen voi liittyä esimerkiksi kohonnut epämuodostumariski. Tilanne on haasteellinen myös raskautta suunnittelevaa, raskaana olevaa tai imettävää äitiä hoitavan lääkärin kannalta.

Lääkelaitos vastaa Suomessa lääkkeiden lakisäätöisestä valvonnasta. Lääkelaitoksella on lisäksi EU-säännösten mukaiset velvoitteet kansainvälisestä tiedottamisesta epäillessä lääkkeiden haittavaikutuksia, esimerkiksi raskaana olevan naisen lääkkeiden käytön ja sikiön epämuodostumien välisiä syy-yhteyksiä. Lääkkeiden mahdollisia sikiövaikutuksia seurataan lakisäätöisesti mm. Lääkelaitoksen ylläpitämän lääkkeiden haittavaikutusrekisterin ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL:n) (31.12.2008 asti Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus, Stakes) ylläpitämän epämuodostumarekisterin avulla, mutta hieman eri näkökulmista. Molemmilla rekistereillä on ongelmia kerätä kattavaa tietoa raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä ja niiden aiheuttamista epämuodostumista. THL:n syntymärekisteriin ei ole kerätty tietoja synnyttäjien raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä niiden keräämis-, kattavuus- ja laatuongelmien vuoksi.

Kansaneläkelaitos (Kela) pyrkii osaltaan huolehtimaan siitä, että sairausvakuutuksen korvaamien lääkkeiden käyttö on turvallista. Kela kerää rekisteriin sä henkilötasolla tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääkeostoista. Rekisterin avulla ei ole kuitenkaan mahdollista suoraan seurata lääkkeiden käytön mahdollisia vaikutuksia sikiöön.

Lääkelaitoksen, THL:n ja Kelan tietotarpeet raskauden aikaisen lääkkeiden käytön turvallisuuden suhteen ja toisaalta tiedonsaannin ongelmat ovat varsin samansuuntaiset. Lisäksi tiedot raskauden ja imetyksen aikaisesta lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja mahdollisista haittavaikutuksista ovat Lääkelaitokselle välttämättömiä sen lakisäätöisen valvontavelvoitteen vuoksi. Ainoa tapa saada kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta luotettavaa ja kattavaa perustietoa

lääkkeiden raskauden aikaisesta käytöstä ja vaikutuksista raskauden kulkuun, raskaana oleviin tai synnyttäneisiin naisiin, sikiöihin ja vastasyntyneisiin lapsiin on yhdistää viranomaistyönä Kelan tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääkeosastoista THL:n syntymä-, epämuodostuma- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tietoihin ja analysoida tätä aineistoa. Tämä oli toteutettavissa yhdistämällä Lääkelaitoksen, THL:n ja Kelan voimavarat, rekisteritiedot ja erityisosaaminen.

Nämä kolme tahoa solmivat 4.6.2003 sopimuksen ”Lääke ja raskaus” -pilottiprojektin toteuttamiseksi. Tässä raportissa on kuvattu projektin keskeiset tulokset raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä ja sen vaikutuksista vastasyntyneiden terveyteen ja epämuodostumien kokonaisuutiintyvyyteen syntyneillä lapsilla tai raskauden keskeytyksissä vuosina 1996–2001.

Helsinki 12.8.2009

Erkki Palva

Lääke ja raskaus -pilottihankkeen ohjausryhmän puheenjohtaja

Tiivistelmä

Miia Artama, Mika Gissler, Heli Malm, Mareena Paldán, Annukka Ritvanen ja asiantuntijaryhmä. Lääke ja raskaus -pilottihankkeen tuloksia. Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys ja epämuodostumariski. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 28/2009. 94 sivua. Helsinki 2009. ISBN 978-952-245-134-7, ISBN 978-952-245-135-4 (pdf)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on ollut selvittää raskauden aikaisen lääkkeiden käytön määrää ja laajuutta sekä arvioida raskauden aikaisen lääkkeiden käytön vaikutusta raskauteen, sikiöiden ja vastasyntyneiden lasten terveyteen ja epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen.

Tutkimusaineisto perustuu kansallisiin terveysrekisteritietoihin: THL:n ylläpitämien syntymä- raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien, sekä Kelan resepti- ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedostojen tietoihin. Tilastokeskuksen kuolemansyytilastoista poimittiin lasten kuolemansyytiedot. Lopullisen tutkimusaineiston muodostivat vuosina 1996–2001 syntyneet lapset tai raskauden keskeytykset (n = 411 561).

Tutkimusaineisto tarjosi hyvät mahdollisuudet raskauden aikaisen lääkkeiden käytön määrän ja laajuuden tarkasteluun. Tarkastelut tehtiin erikseen synnytykseen ja keskeyttämiseen päätyneille raskauksille. Lääkeryhmätasolla arvioitiin yhteyttä perinataaliongelmiiin ja karkeasti myös erilaisiin epämuodostumiin. Lääkeostoja tarkasteltiin kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana.

Lähes joka toinen synnyttäneistä oli hankkinut reseptilääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai sen aikana ja joka viides 1. raskauskolmanneksen aikana. Yleisimmin käytettiin antibiootteja. Pitkäaikaissairauden vuoksi lääkkeisiin erityiskorvausoikeuden saaneet ja vanhemmat synnyttäjät käyttivät lääkkeitä muita yleisemmin. Yleisimmät pitkäaikaissairaudet olivat astma (2,6 % synnyttäneistä), kilpirauhasen vajaatoiminta (0,8 % synnyttäneistä) ja epilepsia (0,7 % synnyttäneistä). Lääkeryhmistä yleisimmin hankittiin systeemisiä bakteerilääkkeitä (27 %) ja gynekologisia mikrobilääkkeitä (9 %). Raskauden aikaisen käytön turvallisuusluokituksen mukaan tarkasteltuna lääkeostoista (n = 504 571) 29 prosentissa valmiste oli mahdollisesti haitallinen ja 5 prosentissa selkeästi haitallinen sikiölle. Haitallisten lääkkeiden ostot vähenivät raskauden edetessä.

Aineiston avulla selvitettiin raskautta edeltävän kuukauden ja raskauden aikaisen lääkkeiden käytön yhteyttä perinataaliterveyteen (pienipainoisuus, raskauden kesto, raskauden kestoon suhteutettu paino, kuolleisuus, ennenaikaisuus). Aineisto mahdollisti lääkeryhmätasoisien tarkastelun, mutta joissain lääkeaineissa tulosten vahvistamiseksi tarvitaan suurempi aineisto.

Aineiston perusteella havaittiin usean lääkkeen kohdalla merkittävästi koholla oleva riski perinataaliongelmiiin raskauden aikaiselle lääkitykselle altistuneilla

lapsilla suhteessa altistumattomiin. Yhteys kuitenkin selittyi pääosin raskaana olleen naisen perussairaudella. Aineisto mahdollisti lääkeryhmätasoisien tarkastelun, mutta yksittäisten lääkeaineisten kohdalla tulosten vahvistamiseksi tarvitaan suu-rempi aineisto.

Aineisto mahdollisti myös raskauden aikaisen lääkkeiden käytön ja epämuodostumien kokonaisuutiintyvyyden välisen yhteyden tarkastelun. Yleisellä tasolla tehdyt tarkastelut vahvistivat jo tunnettuja syy-yhteyksiä. Lääkkeiden käyttö raskauden aikana ja/tai kuukautta sitä ennen lisäsi hieman lapsen tai sikiön epämuodostumariskiä (vakioitu OR 1,13 (1,09–1,18)), mutta tutkimuksessa ei kuitenkaan voitu erottaa raskaana olleen naisen sairauden ja siihen liittyvän lääkityksen erillisvaikutuksia epämuodostumarisktiin. Epämuodostumien kokonaisuutiintyvyyden tarkasteluissa havaittiin pitkäaikaisten perussairauksien ja niihin liittyvän lääkityksen vaikutukset.

Tutkimuksessa käytetty rekisteripohjainen aineisto tuotti arvokasta tietoa eri lääkkeiden ja lääkeryhmien käytön yleisyydestä raskauden aikana sekä lääkkeiden käytön kehityksestä 6 vuoden aikana. Raskauden ja imetyksen aikaisen lääkkeiden käytön, lääketurvallisuuden ja lääkkeiden haittavaikutusten, erityisesti sikiövaurioiden järjestelmällinen seuranta on jatkossakin välttämätöntä. Lääke ja raskaus -hanke osoittaa, että lääkkeiden raskauden aikaisesta käytöstä, turvallisuudesta ja mahdollisista haittavaikutuksista voidaan kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta saada luotettavaa ja kattavaa perustietoa yhdistämällä viranomaisen toimesta kansallisten, laadukkaiden terveysrekistereiden tietoja. Harvinaisille lääke- tai epämuodostumaryhmille saadut uudet tulokset tarvitsevat vahvistusta lisätutkimuksella laajalla aineistolla. Aineiston kertyessä kumulatiivisesti ajan myötä saadaan lisää tietoa yksittäisten lääkkeiden tai lääkeryhmien turvallisesta käytöstä raskauden aikana.

Avainsanat: lapsi, lisääntymisterveys, lääkkeet, lääkekorvaukset, raskaudenkeskeytys, raskaus, synnynnäinen epämuodostuma, synnytys

Abstract

Miia Artama, Mika Gissler, Heli Malm, Mareena Paldán, Annukka Ritvanen ja asiantuntijaryhmä. Lääke ja raskaus -pilottihankkeen tuloksia. Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys ja epämuodostumariski [Drugs and pregnancy -results of the pilot study. Maternal medicine use during pregnancy, perinatal health of born children and the risk for major congenital anomalies]. National Institute for Health and Welfare (THL), Report 28/2009. 94 pages. Helsinki 2009. ISBN 978-952-245-134-7, ISBN 978-952-245-135-4 (pdf)

The aim of this study was to evaluate the pattern of drug use during pregnancy and to estimate the effect of drug use on pregnancy outcomes, including perinatal health and major congenital malformations.

The research data is based on information obtained from the national health registers: the Medical Birth Register, Register on Induced Abortions and Malformation Register, all maintained by the National Institute for Health and Welfare. Information on maternal drug use and drug reimbursements was obtained from the Register on Reimbursed Drug Purchases and the Register on Medical Special Reimbursements, both maintained by the SII of Finland (Social Insurance Institution). Information on causes of death was obtained from the Statistics Finland. The final research database consisted of all births and induced abortions in Finland between 1996 and 2001 (n = 411 561).

The research database enabled evaluation of the frequency and type of maternal drug use during pregnancy. Drug purchases were recoded covering a time period from one month prior to pregnancy to the end of pregnancy. The descriptive analyses were performed separately for pregnancies ending to birth or induced abortion. The register-based data gave an important information on the frequency of medicine use during pregnancy and also information on time trends of use of medicine during the six years (1996–2001) in Finland. The effects of maternal use of medicine on perinatal health and on the prevalence of major congenital malformations could be evaluated in medicine group level. Information on maternal drug purchases between a month prior to pregnancy and the end of pregnancy were included in the study.

Every other woman who gave birth had purchased prescribed drug between one month prior to pregnancy and/or during the pregnancy and every fifth woman had drug purchases during the first trimester. The most commonly purchased drugs were antibiotics. Drug purchases were more frequent among women entitled to a special reimbursement due to a chronic disease and among older pregnant women (aged 35 years or more) than in other pregnant women. The most common chronic diseases were asthma (2.6% of parturients), hypothyroidism (0.8%) and epilepsy (0.7%) and the most commonly purchased drugs were antibacterials for systemic

use (27 %), gynecological anti-infectives and antiseptics (9 %). According to pregnancy safety classification (FASS) the drug was potentially harmful to the fetus in 29 percent of drug purchases (n = 504 571) and clearly harmful in five percent. The number of harmful drug purchases decreased with advancing gestation.

We estimated also the effect of drug use on perinatal health. The register-based data enabled to assess the effect of drug use on low birth weight, gestational age, weight for gestational age, perinatal death and preterm birth on drug class level (ATC-3) but also on individual drug level (ATC-5) in some drug groups. Association between drug use and elevated perinatal health risks was found for several classes of drugs and in some cases also on individual drug level. However, the numbers for individual drugs remained mainly too small for meaningful analyses. In most cases the observed increased risk was related to maternal chronic disease.

Furthermore, the data enabled to evaluate the effect of maternal drug use on overall prevalence of major congenital malformations in offspring. In general, the results of the study confirmed the already known causal connections between drug exposures and major congenital malformations. Drug use during one month prior to pregnancy or during the first trimester of pregnancy slightly elevated risk for major congenital malformations (adjusted OR 1.13 (95 percent confidence intervals, CI 1.09–1.18)). However, the effects of maternal disease and drug use could not be evaluated separately in this study.

Continuous follow-up of drug use during pregnancy and lactation, drug safety and possible harmful effects on the fetus is important. The results of the Drugs and pregnancy pilot study have proved that the data obtained from the Finnish national health registers offer reliable and extensive information for study purposes concerning drug use during pregnancy and potential adverse effects of drugs to the fetus and the neonate. These studies can be performed with reasonable resources and high privacy protection. In the future, the annually cumulating data offers further advantages as the study population increases.

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

Sisällys

In memoriam

Esipuhe

Tiivistelmä

Abstract

Taulukko- ja kuvioluettelo.....	13
Lyhenteet	15
1 JOHDANTO: LÄÄKKEET JA RASKAUS	17
Miten lääkehaitat tulevat esiin?	17
Pitkäaikaisten sairauksien hoito ja raskaus.....	19
Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?.....	20
2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	22
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	22
Tutkimusaineiston muodostus rekisteritiedoista.....	22
Tutkimusrekisterin muodostus	23
Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit	23
Epämuodostumarekisteri.....	23
Kuolemansyytiedot	23
Kelan resepti- ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto.....	24
Käytetyt mittarit ja taustatekijät	25
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö.....	25
Perinataaliterveys.....	26
Epämuodostumat.....	30
Tilastolliset menetelmät	32
4 TULOKSET	34
Naisten lääkkeiden käyttö raskauden aikana.....	34
Lääkkeitä käyttäneiden osuudet.....	34
Synnytykseen johtaneet raskaudet.....	35
Lääkkeiden käyttö ja taustatekijät	35
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa	40
Käytetyt lääkkeet	41
Keskeytetyt raskaudet.....	47
Lääkkeiden käyttö ja taustatekijät	47
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa	52
Käytetyt lääkkeet	52
Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten perinataaliterveys	57
Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat	66
Epämuodostumat lääkkeille altistuneilla	66
Lääkealtistuminen ATC-1 -pääluokittain ja epämuodostumat	69

	Sikiölle haitalliseksi luokiteltujen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat	70
	Pitkäaikainen sairaus ja epämuodostumat	70
5	POHDINTA	73
6	TUTKIMUSRYHMÄN JATKOEHDOTUKSET	77
	Kirjallisuus	79
	Liite 1. Käsitteet ja määritelmät	81
	Liite 2. Anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen pääryhmittäinen lääkeluokitus.....	85
	Liite 3. Lääkkeiden raskauden aikaista käyttöä koskeva turvaluokitus.....	86
	Liite 4. Kansainvälisen ICD-9 -tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät	88
	Liite 5. Tarkemmin seurattavat epämuodostumat	89
	Liite 6. Tietolähteet.....	90

Taulukko- ja kuvioluettelo

Taulukot

Taulukko 1.	Raskauden aikana selkeästi haitallisia lääkealtistumisia	18
Taulukko 2.	Tutkimukseen kuuluvien synnyttäjien ja lasten lukumäärät, vuodet 1996–2001, vain yksisikiöiset synnytykset ja lapset mukana (n = 336 265).....	28
Taulukko 3.	Epämuodostumatarkasteluissa mukana olleet Kelan korvaamalle lääkelle altistuneet ja altistumattomat lapset ja sikiöt (vuodet 1996–2001) (n = 348 989), joista syntyneitä lapsia n = 347 486 ja sikiöperusteella keskeytetyistä raskauksista sikiöitä n = 1 503).....	32
Taulukko 4.	Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet synnyttäneillä (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnyttäneet naiset 1996–2001	36
Taulukko 5.	Synnyttäneiden (n = 341 833) lääkkeiden käyttö eri tekijöiden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001.....	38
Taulukko 6.	Synnyttäneiden (n = 341 833) lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001	40
Taulukko 7.	Synnyttäneiden (n = 341 833) yleisimmin käyttämät lääkeryhmät (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001.....	41
Taulukko 8.	Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet raskauden keskeyttämisissä (lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001	48
Taulukko 9.	Lääkkeiden käyttö eri tekijöiden mukaan raskauden keskeyttämisissä (n = 64 059) (lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	50
Taulukko 10.	Lääkkeiden käyttö keskeytetyn raskauden (n = 64 059) eri vaiheissa. Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001	52
Taulukko 11.	Yleisimmin käytetyt lääkeryhmät raskauden keskeyttämisissä (n = 64 059) (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	53
Taulukko 12.	Perinataaliterveys raskauden aikaisen lääkealtistumisen mukaan. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).....	58
Taulukko 13.	Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana lääkelle altistuneiden perinataaliterveys lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla, Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).....	63

Taulukko 14.	Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneet (n = 103 033) ja altistumattomat (n=245 956) lapset tai sikiöt. Epämuodostumatapauksien lukumäärä (n) ja kokonais-esiintyvyys (1/10 000 syntynyttä lasta) diagnoosiryhmittäin sekä altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	67
Taulukko 15.	Synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaiselle sairaudelle altistuneiden ja altistumattomien lasten tai sikiöiden välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001. Lääkkeiden käyttöä ei ole otettu huomioon analyyseissä	71

Kuviot

Kuvio 1.	Tutkimusrekisteri ja aineiston rakenne. 1.1.2009 alkaen Stakes → THL.....	24
Kuvio 2.	Kelan korvaamien lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta tai raskauden aikana. Raskaudet: synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	34
Kuvio 3.	Synnyttäneiden naisten lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta tai raskauden aikana. Synnytykset vuosina 1996–2001	35
Kuvio 4.	Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä (ATC-2 -tasolla) tupakoineilla ja tupakoimattomilla naisilla. Synnytykset vuosina 1996–2001	42
Kuvio 5.	Yleisimmin kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankittuja lääkkeitä ostaneiden osuus synnyttäneistä synnytysvuoden mukaan. Synnytykset vuosina 1996–2001.....	44
Kuvio 6.	Lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden lukumäärät eri ikäryhmissä ja erityiskorvausoikeuden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnytykset vuosina 1996–2001	45
Kuvio 7.	Synnyttäneiden lääkeostot (n = 504 571) turvallisuusluokituksen mukaan raskauden eri vaiheissa. Synnytykset vuosina 1996–2001	46
Kuvio 8.	Lääkkeiden käyttö raskauden aikana raskauden keskeyttämisissä (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	47
Kuvio 9.	Yleisimmin hankitut lääkeaineet tai lääkeaineyhdistelmät raskauden keskeyttämisissä (n = 64 059). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	53
Kuvio 10.	Läkkeitä hankkineiden osuudet yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä raskauden keskeyttämisvuoden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001	55

Kuvio 11. Lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden lukumäärät eri ikäryhmissä ja erityiskorvausoikeuden mukaan raskauden keskeyttämisissä (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001	56
Kuvio 12. Perinataaliterveys raskauden aikaisen lääkealtistumisen mukaan, %. Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).....	57
Kuvio 13. Tutkimuksessa käytetyt perinataaliterveyden raskauden aikaisen lääkealtistumisen keston mukaan, %. Synnytykset vuosina 1996-2001 (vain yksisikiöiset).....	60
Kuvio 14. Merkittävät epämuodostumat. Syntyneet lapset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996-2001. Mille tahansa Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien lasten tai sikiöiden välinen vertailu ICD-9 -diagnosiryhmittäin (liite 4) (vakioitu OR, 95%:n luottamusväli)	68
Kuvio 15. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1 -tasolla. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.....	69

Lyhenteet

ATC	Anatomic Therapeutic Chemical, anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokitus
ICD	Internation Classification of Diseases, kansainvälinen tautiluokitus
KELA	Kansaneläkelaitos
LGA	Large for gestational age, suuri raskauden keston suhteutettu syntymäpaino
OR	Odds ratio, ristitulosuhde
SGA	Small for gestational age, pieni raskauden keston suhteutettu syntymäpaino
STAKES	Sosiaali ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämiskeskus
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

1 JOHDANTO: LÄÄKKEET JA RASKAUS

Huoli ja tietoisuus lääkkeiden aiheuttamista sikiöhaitoista on lisääntynyt sen jälkeen, kun talidomidin todettiin aiheuttaneen lähes 10 000:n vaikeasti vammautuneen lapsen syntymän 1950–1960-lukujen vaihteessa. Eettiset syyt rajoittavat lääkkeiden turvallisuuden tutkimista raskauden ja sikiön kannalta. Epämuodostumat ovat harvinaisia haittoja. Suurten rekisteriaineistojen avulla näiden harvinaisten tapahtumien esiintyvyyttä voidaan kuitenkin selvittää. Toistaiseksi valtaosasta lääkkeitä ei ole riittävästi tutkittua tietoa niiden raskauden aikaisen käytön turvallisuuden arvioimiseksi. Lääkeyritykset ja viranomaiset ovat kannanotoissaan varovaisia, ja lääkärin on vaikea löytää luotettavaa tietoa eri valmisteiden turvallisuudesta harmitessaan lääkitystä raskaana olevalle tai raskautta suunnittelevalle naiselle.

Lääkkeiden käyttö raskauden aikana on yleistä: aikaisempien tutkimusten perusteella lähes puolet suomalaisista raskaana olevista naisista käyttää vähintään yhtä reseptilääkettä raskauden aikana ja yli 10 prosenttia käyttää kolmea tai useampaa lääkettä (Malm ym. 2003). Itsehoitolääkkeiden raskauden aikaisesta käytöstä ei Suomessa ole tehty kattavaa tutkimusta. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todetaan noin 2–3 prosentilla vastasyntyneistä eli keskimäärin 1 600–1 800 lapsella vuosittain (Ritvanen 2006). Synnynnäiseen epämuodostumaan johtavia syitä ei läheskään aina pystytä selvittämään. Karkea arvio on, että kaikista epämuodostumatapauksista noin joka kymmenennen arvioidaan aiheutuvan ulkoisista tekijöistä. Vain osa näistä johtuu raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä.

Miten lääkehaitat tulevat esiin?

Lähes kaikki lääkkeet läpäisevät istukan ja kulkeutuvat sikiöön. Kuitenkin vain noin 30 lääkkeen tai lääkeryhmän tiedetään olevan selkeästi haitallisia sikiön kehitykselle. Valtaosasta lääkkeistä ei ole riittävästi tutkittua tietoa turvallisuuden arvioimiseksi. Epämuodostumien ohella lääkkeiden aiheuttamat sikiöhaitat voivat ilmetä lisääntyneenä keskenmenoriskinä, sikiökuolemana kasvun hidastumana tai elinten toimintahäiriöinä. Myös myöhemmin esiin tulevat vaikutukset ovat mahdollisia. Lääkkeen laadun lisäksi riskiin vaikuttavat annostus sekä 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 (esim. synteettiset A-vitamiinijohdokset) säilyvät kuitenkin pitkään elimistössä vielä lääkkeen lopettamisen jälkeenkin. Sikiön elimet alkavat kehittyä kuukautisten pois jäämisen aikoihin ja vahingollinen altistuminen voi aiheuttaa epämuodostumia ensimmäis-

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

Käytössä olevista lääkkeistä epämuodostumia voivat aiheuttaa esim. syövän hoidossa käytettävät lääkkeet (solunsalpaajat), akne- ja psoriasislääkkeinä käytettävät synteettiset A-vitamiinijohdokset (isotretinoiini, asitretiini) sekä veren hyytymistä estävistä lääkkeistä varfariini (taulukko 1). Myös psykoosien hoidossa käytetty litium lisää epämuodostumariskiä, samoin epilepsialääkkeistä ainakin

TAULUKKO 1. Raskauden aikana selkeästi haitallisia lääkealtistumisia.

Lääke	Riski
Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat verenpainelääkkeet	Sikiön munuaisten kehityshäiriö: Riski liittyy erityisesti 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön (Barr 1994)
Synteettiset A-vitamiinijohdokset (akne- ja psoriasislääkkeet isotretinoiini ja asitretiini)	Suuri riski (25 %) vaikeiden keskushermosto- ja sydänekäpämuodostumiin. Lääkeaineet säilyvät elimistössä vielä lääkkeen lopettamisen jälkeen viikoista jopa vuosiin (Lammer ym 1988)
Epilepsialääkkeet (valproaatti, karbamatsipiini)	Epämuodostumat (erityisesti keskushermostoputken sulkeutumishäiriö) (Clayton-Smith ja Donnai 1995; Tomson ja Hiilesmaa 2007)
Migreeniin käytettävät ergotamiinijohdokset	Keskenmeno, sikiökuolema (Reuvers ja Schaefer 2007)
Etanoli	Epämuodostumat. Keskushermostovaurion riski läpi koko raskauden (Jones ja Smith 1973)
Litium (psykoosilääke)	Sydämen rakennepoikkeavuudet (Cohen ym 1994)
Misoprostoli (vatsahaavalääke, lisäksi käytössä lääkkeellisissä raskauden keskeyttämisissä)	Keskenmeno, epämuodostumat (raajapoikkeavuudet), keskushermostovaurio (Pastuszak ym 1998)
Syövän hoidossa käytettävät solunsalpaajat	Epämuodostumat, kasvun hidastuminen (Schardein 2000; Kalter 2003)
Talidomidi (otettu uudelleen käyttöön, mm. lepran hoitoon)	Epämuodostumat (erityisesti raajapuutokset) (McBride 1961; Newman 1985)
Tetrasykliinit (antibiootteja)	Maitohampaiden kiilleauriot 2. raskauskolmannekselta eteenpäin (Cohlan 1977)
Tulehduskipulääkkeet	Mahdollinen keskenmenoriskin lisääntyminen. 3. raskauskolmanneksen aikana voivat vaikuttaa haitallisesti sikiön verenkiertoon ja munuaisten toimintaan (Peruzzi 1999; Butler-O'Hara ja D'Anglio 2002)

valproaatti ja karbamatsepiini. Vatsahaavalääkkeenä ja lääkkeellisissä raskauden keskeyttämisissä käytettävä misoprostoli voi epämuodostumien lisäksi aiheuttaa keskenmenon. Vaikka taulukossa 1 mainitut lääkkeet lisäävät sikiön epämuodostumariskiä, tämä riski on pääsääntöisesti kuitenkin melko pieni: yleensä korkeintaan kaksin–kolminkertainen verrattuna 2–3 prosentin taustariskiin. Poikkeuksia ovat kuitenkin synteettiset A-vitamiinijohdokset: isotretinoiinille altistuminen alkuraskaudessa aiheuttaa sikiölle 20–30 prosentin vaikean epämuodostuman riskin.

Jotkin lääkkeet voivat olla haitallisia erityisesti 1. raskauskolmanneksen jälkeen (esim. verenpainelääkkeinä käytettävät reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet), ja osa lääkkeistä voi aiheuttaa sikiöhaittoja erityisesti viimeisen raskauskolmanneksen aikana käytettynä (tulehduskipulääkkeet) (taulukko 1). Loppuraskauden aikana käytetyt lääkkeet voivat aiheuttaa ongelmia myös vastasyntyneelle. Esimerkiksi serotoniinijärjestelmään vaikuttavien masennuslääkkeiden käyttö loppuraskaudessa voi aiheuttaa lääkevaikutuksen kautta vastasyntyneelle hengitysvaikeuksia ja neurologisia oireita. Myös yhteyttä vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin kehittymiseen on epäilty (Chambers ym. 2006).

Pitkäaikaisten sairauksien hoito ja raskaus

Raskaana olevan naisen hyvinvointi turvaa osaltaan sikiön ja syntyvän lapsen kehitystä, eikä raskaana olevan naisen perussairauden vuoksi käytössä olevaa tärkeää lääkitystä saa raskauden vuoksi lopettaa. Lääkitys tulisi kuitenkin valita siten, että se olisi käytössä olevista vaihtoehdoista turvallisin myös sikiön kannalta. Esimerkiksi lääkitystä vaativan astman hoitamatta jättäminen lisää selvästi sikiön ja vastasyntyneen riskiä vakaviin komplikaatioihin. Vaikka useat epilepsialääkkeet lisäävät epämuodostumariskiä, tämä riski on kuitenkin suhteellisen pieni. Epilepsialääkettä käyttävällä raskaana olevalla naisella on yleensä yli 90 prosentin mahdollisuus saada terve lapsi. Raskauden ja sikiön kannalta onkin huomattavasti suurempi riski, jos raskaana olevalle tärkeä epilepsialääkitys lopetetaan. Toisaalta lääkkeen valinnalla ja annostuksella voidaan todennäköisesti vaikuttaa lääkkeen aiheuttamaan riskiin merkittävästi, esimerkiksi pyrkimällä yhden lääkkeen käyttöön, oikealla annostelulla ja välttämällä erityisen haitalliseksi tiedettyjä lääkeyhdistelmiä (Tomson ja Hiilesmaa 2007). Muita pitkäaikaisia sairauksia, joita joudutaan raskaudenkin aikana hoitamaan lääkkeillä, ovat monet psykiatriset sairaudet, diabetes, verenpainetauti ja autoimmuunitaudit. Pitkäaikaisten sairauksien hoidossa käytössä olevien lääkkeiden osalta on rekisteritutkimuksiin perustuen todettu, että niiden käyttö jatkuu myös raskauden aikana (Olesen ym. 2001), mutta kuuriluontoisesti käytettävien lääkehoitojen kohdalla lääkemääräyksien noudattaminen raskauden aikana on puutteellista (De Jong-Van den Berg ym. 1999).

Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?

Tietoa ja kokemusta raskauden aikaisesta lääkityksestä ja lääkityksen aiheuttamista mahdollisista sikiövaikutuksista kertyy tilanteista, joissa lääkehoito on raskaana olevan naisen sairauden hoidon kannalta välttämätön tai lääkkeelle altistumisen tapahtuessa tilanteessa, jossa raskauden alkamisesta ei ole vielä tietoa tai edes epäilyä. Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset ovat raskauden aikana eettisistä syistä harvoin mahdollisia. Koska epämuodostumat ovat harvinaisia ja altistuminen haitallisellekin lääkkeelle aiheuttaa vaurion vain osalle sikiöistä, on tutkimusaineiston oltava riittävän suuri, jotta pienetkin muutokset epämuodostumien esiintyvyydessä tulevat esiin. Lisäksi lääkkeet aiheuttavat vaikutusmekanisminsa mukaan ”tyyppiepämuodostumia” tai tyyppillisiä epämuodostumien yhdistelmiä, moniepämuodostumia; esimerkiksi epilepsian hoidossa käytettävä natriumvalproaatti aiheuttaa hermostoputken sulkeutumishäiriöitä ja synteettiset retinoidit kasvojen ja kallon luiden sekä sydämen epämuodostumia (Schardein 2000). Harvinaisten haittojen toteamiseksi tarvitaan useita tuhansia herkässä sikiön kehitysvaiheessa altistuneita raskauksia, jotta voidaan riittävän varmasti osoittaa lääkkeen ja sikiöhaitan välinen yhteys.

Raskauden aikaisista lääkealtistumisista voidaan kerätä tietoa etenevästi esimerkiksi teratologisten tietopalveluiden ja eri lääkkeiden seurannassa käytettävien raskauserkisterien avulla, tai takautuvasti terveydenhuollon valtakunnallisista rekistereistä. Etenevässä kohorttitutkimuksessa seurataan tietyille lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien (verrokkit) raskaana olevien naisten raskauden kulkua ajassa eteenpäin, ja tarkastellaan lopputulosmuuttujana raskauden kulkua, synnytystä ja vastasyntyneen terveyttä koskevia tekijöitä. Tällaisessa asetelmassa tarvitaan yleensä varsin mittava aineisto tilastollisesti merkitsevien erojen löytämiseksi. Menetelmän kalleuden lisäksi ongelmaksi voivat muodostua tutkimus- ja raportointimisharha (osallistuvat naiset raportoivat tutkijoiden toiveiden mukaisesti) tai valikoimisharha (osallistuvat naiset eivät edusta koko raskaana olevaa väestöä). Myös äidin hoidettava sairaus voi vaikuttaa lopputulokseen.

Tutkimus voidaan tehdä myös lähtemällä lopputulosmuuttujasta, kuten epämuodostumasta. Tällöin tiedot näiden naisten raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä kerätään takautuvasti niiltä naisilta, joiden raskaudessa sikiöllä tai synntyneellä lapsella on havaittu kyseinen muutos. Tällöin ongelmiksi saattavat muodostua sopivan verrokkiryhmän valitseminen, verrokkien kannustaminen tutkimukseen osallistumiseen sekä raportointi- ja muistiharha. Sekä etenevästi että jälkikäteen kerättävä tieto voidaan kerätä myös potilasasiakirjoista, kuten neuvola- ja sairauskertomuksista. Näin osa edellä mainituista harhan lähteistä karsiutuu, mutta toisaalta terveydenhoitajien ja kättilöiden keräämät lääketiedot voivat nekin osoittautua puutteelliseksi.

Vaihtoehtoinen tapa on hyödyntää jo olemassa olevia rekisteriaineistoja. Rekisteritietojen kattavuus ja luotettavuus vaihtelee suuresti maittain. Pohjoismaista

Suomessa, Ruotsissa ja Tanskassa on hyödynnetty syntymä- ja epämuodostuma-rekisterien tietoja yhdistäen niitä neuvolahaastatteluun tai apteekki- tai lääkekorvausrekisteriin perustuviin tietoihin (Artama ym. 2005 ja 2006; Malm ym. 2005; Lennestål ja Källén 2007; Nørgård ym. 2007). Norjassa ja Islannissa vastaava rekisterien yhdistäminen on käynnistymässä. Suomen valtakunnalliset terveystietorekisterit tarjoavat kuitenkin ainutlaatuisen mahdollisuuden selvittää raskauden aikaisen lääkityksen ja sikiövaurioiden yhteyttä. Rekisterien korkean kattavuuden ja luotettavuuden lisäksi Suomessa ja Tanskassa on muista Pohjoismaista poiketen mahdollisuus sisällyttää tutkimukseen myös tiedot kaikista raskauden keskeyttämisistä.

Yhdistämällä Kelan tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääkeostoista THL:n syntymä-, epämuodostuma- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tietoihin saadaan tiedot kaikesta raskauden aikaisesta lääkealtistumisesta sairausvakuutuksen korvaamien reseptilääkkeiden osalta. Kaikissa rekistereissä oleva synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden naisten henkilötunnus tekee mahdolliseksi tietojen yhdistämisen, kunhan noudatetaan tarkasti kaikkia rekisteritoetojen tutkimuskäyttöä ohjaavia lakeja. Rekisterien tiedot ovat kattavia, eivätkä tutkimus-, raportointi-, valikoimis- tai muistiharha vaikuta tuloksiin. Tiedonkeruun jatkuessa pidempään on mahdollista selvittää myös harvinaisia lääke- ja epämuodostumayhdistelmiä sekä altistumisen pitkäaikaisvaikutuksia.

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää

- 1) lääkkeiden raskauden aikaisen käytön määrää ja laajuutta.
- 2) lääkkeiden raskauden aikaisen käytön vaikutusta vastasyntyneiden lasten terveyteen.
- 3) epämuodostumien kokonaisesiintyvyyttä eri lääkkeitä raskauden aikana käyttäneiden naisten syntyneillä lapsilla tai raskauden keskeytyksissä.
- 4) rekisteritietoihin perustuvan järjestelmän toimivuutta raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön ja sen vaikutusten tarkastelussa.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineiston muodostus rekisteritiedoista

Tutkimusaineisto muodostettiin yhdistämällä THL:n syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterin, THL:n epämuodostumarekisterin Tilastokeskuksen kuolemansyyrekisterin sekä Kelan resepti- ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedostojen tietoja.

THL ja Kela luovuttavat ylläpitämiensä rekisterien tietoja tieteelliseen tutkimukseen lainsäädännöllisten ja tieteellisen tutkimuksen edellytysten täytyessä viranomaisluvalla. Tämän tutkimuksen tiedot saatiin ja yhdistettiin Lääkelaitoksen, Stakesin (nykyisin THL) ja Kelan välisellä sopimuksella. THL:n tutkimuseittinen toimikunta antoi tutkimukselle puoltavan lausunnon. Tietosuojavaltuutettua kuultiin asianmukaisesti. Tutkimus tehtiin pelkästään rekisteritietojen perusteella, eikä tutkittaviin oltu millään tavoin yhteydessä.

Tutkimusrekisterin muodostus

Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit

THL:n syntymärekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2001 synnyttäjistä ja heidän lapsistaan. Raskaudenkeskeyttämisrekisteristä poimittiin tiedot naisista, joiden raskaus oli keskeytetty vuosina 1996–2001. Alkuperäisessä aineistossa oli yhteensä 411 376 synnyttäjä ja lapsi tai raskauden keskeyttänyt nainen ja sikiö -paria (syntymärekisteri $n = 347\,489$, raskaudenkeskeyttämisrekisteri $n = 63\,887$). Poistojen (passiiveja henkiötunnuksia, tuplarivi) ja täydennysten (epämuodostumarekisteristä löytyneitä, muista rekistereistä puuttuneita tapauksia) jälkeen syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tapausmäärä oli yhteensä 411 389. Näistä 627 tapaukselle ei saatu kerättyä Kelan lääketietoja (puutteellisia henkilötunnuksia, puuttuvia tietoja raskauden kestosta)

Epämuodostumarekisteri

Epämuodostumarekisteriin kerätään valtakunnallisesti tiedot elävänä ja kuolleen syntyneillä lapsilla sekä sikiöillä todetuista synnynnäisistä epämuodostumista eli kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksista. Epämuodostumarekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2001 syntyneistä lapsista tai sikiöistä ja heidän äideistään. Alkuperäisessä aineistossa oli 24 099 tapausta. Poistojen jälkeen aineistossa oli yhteensä 23 989 synnyttäjä ja lapsi tai raskauden keskeyttänyt nainen ja sikiö -paria. Näistä 23 754 tapausta löytyi myös syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisteristä ja 235 tapausta vain epämuodostumarekisteristä.

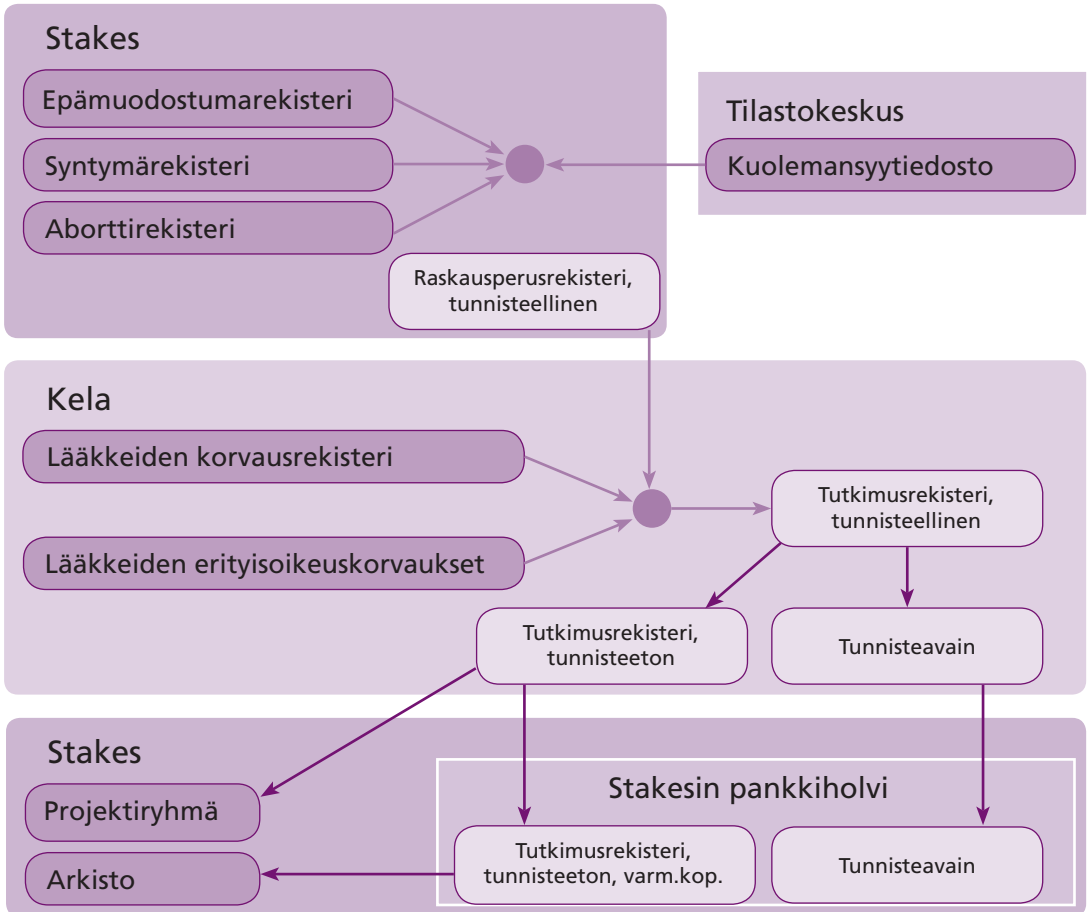
Kuolemansyytiedot

Vuosina 1996–2001 syntyneiden lasten (elävänä ja kuolleen syntyneet) ja synnyttäjien henkilötietojen avulla poimittiin Tilastokeskuksen kuolemansyytilastoista lasten kuolemansyytiedot. Alkuperäisessä aineistossa oli kaikkiaan 2 678 lasta, joista 884 oli kuolleen syntyneitä. Poistojen ($n = 33$: ulkomailta syntyneitä, tuplarivejä, keskenmeno, passiivihenkilötunnus) jälkeen aineistossa oli 2 645 tapausta, jotka kaikki löytyivät myös syntymärekisteristä.

Kelan resepti- ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

THL:n syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekistereistä sekä Tilastokeskuksen kuolemansyyrekisteristä löytyi alun perin tiedot kaikkiaan 411 750 syntyneestä lapsesta tai sikiöstä vuosilta 1996–2001. Näistä 753 tapaukselle ei voinut kerätä Kelan lääketietoja (0,18 % koko aineistosta): 715 johtui puuttuvasta tai epätäydellisestä henkilötunnuksesta, 9 puuttuvasta toimenpidepäivästä ja 29 ulkomailla syntymisestä.

Poistojen ja täydennysten jälkeen syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekistereistä muodostetun tutkimusrekisterin tapauksille (n = 411 389) ja vain epämuodostumarekisteristä löytyneille tapauksille (n = 235) eli yhteensä 411 624 tapaukselle (syntyneelle lapselle/sikiölle) kerättiin Kelan tiedostoista vuosilta 1995–2002 kaikki kyseisiä raskauksia koskevat sairausvakuutuksen korvaamat lääkeostot kul-



KUVIO 1. Tutkimusrekisteri ja aineiston rakenne (1.1.2009 alkaen Stakes → THL).

lekin synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle: 3 kuukautta ennen raskauden alkua, raskauden aikana ja 3 kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavien sairauksien tiedostosta poimittiin kaikki voimassaolevat erityiskorvausoikeudet vuosilta 1995–2002 kullekin synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle 3 kuukautta ennen raskauden alkua, raskauden aikana ja 3 kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Tutkimusrekisterin tapauksista 63 osoittautui keskenmenoksi, jotka pienen määränsa takia suljettiin pois analyysistä. Lopullinen yksilötasoinen aineisto koostui siten kaikkiaan 411 561 syntyneestä lapsesta / keskeytetyn raskauden seurauksena syntyneestä sikiöstä.

Käytetyt mittarit ja taustatekijät

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö

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. Raskaana olleiden naisten pitkäaikaissairauksien yleisyyttä selvitettiin lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien avulla. Korvausoikeuden katsottiin olevan voimassa raskauden aikana, kun yksikin päivä oikeuden voimassaoloajasta osui raskausajalle. Lääkkeiden käytön yleisyyttä selvitettiin pääasiassa tarkastelemalla lääkkeitä ostaneiden sekä erikseen erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneiden lukumäärää ja suhteellista osuutta.

Lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin seuraavien taustatekijöiden mukaan:

- voimassa oleva erityiskorvausoikeus pitkäaikaissairaudesta lääkkeisiin raskauden aikana (kyllä, ei)
- ikä synnytyks- tai raskauden keskeyttämishetkellä (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)
- 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, Lappi) tai Ahvenanmaan
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä tai muu)
- raskauden aikainen tupakointi (ei, kyllä) (vain synnytykseen päättyneistä raskauksista).

Tieto synnyttäneiden naisten tupakoinnista saatiin syntymärekisteristä. Tarkastelussa naisen katsottiin tupakoineen raskauden aikana, vaikka hän olisi lopettanut tupakoinnin 1. raskauskolmanneksen aikana. Naisen asuinalueen ja tupakoinnin yhteyttä lääkkeiden käytön yleisyyteen tarkasteltiin vakioimalla naisen ikä (synnytys- tai keskeytyshetkellä). Vakioinnissa käytettiin suoraa ikävakiointia ja vakioväestönä oli koko aineiston naiset (synnytykset ja keskeytykset Suomessa vuosien 1996–2001 välisenä aikana). Vakioinnit tehtiin erikseen synnytyksille ja keskeytyksille.

Tarkasteltaessa lääkkeiden käyttöä raskauden eri vaiheissa käytettiin seuraavaa jaottelua:

- 1 kuukausi ennen raskautta
- 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksen
- 1. raskauskolmanneksen
- 2. raskauskolmanneksen
- 3. raskauskolmanneksen
- 1. ja/tai 2. ja/tai 3. raskauskolmanneksen (1.–3. raskauskolmanneksen/raskausaika)
- 1 kuukausi ennen ja/tai 1.-3. raskauskolmanneksen.

Tässä tutkimuksessa tarkasteluissa joihinkin raskauden vaiheisiin liitettiin 1 kuukausi ennen raskautta, jotta mukaan saataisiin myös kaikki pitkäaikaisten sairauksien lääkeostot Kelan erityiskorvattavien lääkkeiden 3 kuukauden ostorajoitus huomioiden.

Lääkeostojen ja lääkkeitä ostaneiden määriä lääkeryhmittäin tarkasteltiin kaikilla ATC-luokituksen tasoilla (ATC 1–5) (Lääkelaitos 2004) sekä tutkimuksessa käytetyn turvallisuusluokituksen mukaan (todennäköisesti turvalliset, mahdollisesti haitalliset, selkeästi haitalliset) (liite 3). ATC-luokituksen karkein taso 1 luokittelee lääkkeet niiden kohteena olevan tautiryhmän, kuten sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, pääluokka C. Tarkimmalla tasolla luokkaan 5 kuuluu lääkeaine tai niiden kiinteä yhdistelmä, esimerkiksi C10AA01, simvastatiini. Lääkeryhmittäisiä tarkasteluja tehtiin myös raskauden vaiheen, synnyttäneen tupakoinnin ja synnytys- tai keskeyttämivuoden mukaan. Aineistosta selvitettiin lisäksi käytettyjen eri lääkeaineiden tai lääkeaineyhdistelmien määrää sekä lääkeostojen määrää raskautta kohti. Aineiston analyyseistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Perinataaliterveys

Naisten raskauden aikaisen lääkkeiden käytön ja syntyneen lapsen perinataaliterveyden välistä yhteyttä tarkasteltiin yksisikiöisten raskauksien seurauksena elävänä tai kuolleena syntyneillä lapsilla (n = 336 265). Synnyttäjän raskautta edeltävän

kuukauden ja raskauden aikaisen lääkkeiden käytön vaikutusta vastasyntyneiden terveyteen tarkasteltiin seuraavin mittarein:

1. altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana: synnyttäjää käyttänyt lääkettä vs. synnyttäjä ei ole käyttänyt lääkettä
2. altistuminen raskauden eri vaiheissa: synnyttäjä käyttänyt lääkettä vs. synnyttäjä ei ole käyttänyt lääkettä
 - 1 kuukausi ennen raskautta
 - 1. raskauskolmannes
 - 2. raskauskolmannes
 - 3. raskauskolmannes
3. lääkealtistumisen jatkuvuuden mukaan:
 - synnyttäjä käyttänyt lääkettä raskauden aikana jatkuvasti (1 kuukausi ennen raskautta sekä kaikissa 1.–3. raskauskolmanneksissa synnytykseen saakka)
 - synnyttäjä käyttänyt lääkettä raskauden aikana, mutta ei jatkuvasti
 - ei raskauden aikaista lääkkeiden käyttöä.

Tarkasteluissa joihinkin raskauden vaiheisiin liitettiin 1 kuukausi ennen raskautta, jotta saataisiin analysoitua myös tapaukset, joissa raskaus olisi alkanut arvioitua aiemmin, mahdollisesti raskauden alkuvaiheessa naisen käytössä tai elimistössä olevien lääkeaineiden mahdollinen vaikutus (ennen raskauden alkua ostetut lääkkeet) sekä kaikki pitkäaikaisiin sairauksiin liittyvä lääkkeiden käyttö 1. raskauskolmanneksen aikana huomioiden Kelan erityiskorvattavien lääkkeiden 3 kuukauden ostopaikoitus.

Tarkastelut tehtiin ensin yleisellä tasolla, jossa huomioitiin minkä tahansa lääkkeen käyttö. Lääkekohtaisissa tarkasteluissa ei huomioitu muiden lääkkeiden käyttöä. Tällöin vertailuryhmänä olivat: synnyttäjä käyttänyt kyseistä lääkettä vs. synnyttäjä ei ole käyttänyt kyseistä lääkettä. Vertailuryhmänä ei käytetty tapauksia, joissa synnyttäjä ei ollut käyttänyt mitään lääkkeitä tarkastelujakson aikana, koska sekä tarkasteltavalle lääkeelle altistuneiden että sille altistumattomien ryhmässä synnyttäjät olivat käyttäneet myös muita lääkkeitä. Lisäksi synnyttäjillä olisi ollut pitkäaikaisia sairauksia ja muiden lääkkeiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkeelle altistuneiden ryhmässä, mikä olisi vakiointien ongelmallisuuden vuoksi voinut vääristää vertailutuloksia.

Tarkasteluun otettiin ainoastaan yksisikiöiset vastasyntyneet (n = 336 265) (taulukko 2). Heistä 48 prosentilla oli lääkkeelle altistuminen joko kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana. Raskautta edeltävänä kuukautena 13 prosenttia lapsista oli altistunut vähintään yhdelle lääkkeelle, kun taas raskauden aikana altistuneiden osuus oli runsas viidennes (21–23 % eri raskauskolmanneksina). Tasoero johtuu seuranta-ajan pituudesta.

Taulukko 2. Tutkimukseen kuuluvien synnyttäjien ja lasten lukumäärät, vuodet 1996–2001, vain yksisikiöiset synnytykset ja lapset mukana (N = 336 265).

	Lääkealtistuminen		
	Kyllä	Ei	%
1 kuukausi ennen raskautta	44 490	291 775	13,2
1. raskauskolmannes	74 670	261 595	22,2
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	97 460	238 805	29,0
2. raskauskolmannes	76 276	259 989	22,7
3. raskauskolmannes	71 421	264 844	21,2
raskauden aikana ja/tai kuukausi ennen raskautta (mikä tahansa edellisistä 1.–3. ja/tai 1 kuukausi ennen)	162 730	173 535	48,4

Tiedot vastasyntyneiden perinataaliterveydestä perustuvat syntymärekisterin tietoihin. Rekisterin keräämät tiedot sekä raskauden kestosta että syntymäpainosta kuuluvat muuttujiin, jotka aina tarkastetaan virheelliseksi epäiltyjen ja puuttuvien tietojen osalta sairaalasta. Niiden luotettavuuden on todettu olevan vähintään hyvä (Gissler ym. 1993 ja 1995). Syntymärekisterin tieto kuolleena syntymisestä tai kuolemasta 1. elinviikon aikana tarkistetaan ja täydennetään Tilastokeskuksen kuolemansyyaineistosta, joten tämän jälkeen kuolintiedot ovat luotettavia (Gissler ym. 1994). Kuolleisuustiedot yhden viikon iän jälkeen yhden vuoden ikään asti perustuvat Tilastokeskuksen kuolemansyyrekisterin tietoihin.

Lisäntymisterveysmittareina käytettiin neljää eri muuttujaa seuraavin jaotteluin:

1. raskauden kesto: alle 28 raskausviikkoa, 28–36 raskausviikkoa, 37 raskausviikkoa tai enemmän.
2. syntymäpaino: alle 1 500 grammaa, 1 500–2 499 grammaa, 2 500 grammaa tai enemmän.
3. raskauden keston suhteutettu syntymäpaino: SGA (small-for-gestational age), AGA (average-for-gestational age), LGA (large-for-gestational age) Pihkalan ym. vuonna 1989 julkaisemien sukupuolittain määriteltyjen kriteerien mukaan.
4. kuolleisuus: lapsen syntyminen kuolleena, kuolema varhaisneonataalikaudella (0–6 vrk ikäisenä), kuolema imeväisiässä varhaisneonataalikauden jälkeen (7–364 vrk ikäisenä).

Lisäntymisterveysmittarit suhteutettiin kaikkiin syntyneisiin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (nykyisin Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, Valvira) luvalla 22+0–24+0 raskausviikoilla tehtyjä raskauden keskeyttämisä

ei huomioitu kansallisen ICD-10 -tautiluokituksen synnytyksen määritelmän mukaisesti.

Synnyttäjien taustatekijät vaikuttavat lasten raskauden aikaiseen lääkealtistumiseen. Esimerkiksi lääkkeiden käyttö lisääntyy iän mukana perussairauksien yleistyessä. Sen takia raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välistä yhteyttä tarkasteltiin vakioimalla seuraavat synnyttäjää koskevat taustatekijät:

- ikä synnytyshetkellä (jatkuva muuttuja),
- pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä (jatkuva muuttuja),
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, TYKS) ja
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylemmät toimihenkilöt, alemmat toimihenkilöt, työntekijät ja muut).

Analyysit tehtiin erikseen vakioimalla raskauden aikainen altistuminen myös muille lääkkeille (kyllä, ei). Lapsen syntymävuotta ei käytetty vakioinnissa, koska tarkasteltavia vuosia oli vain kuusi, eikä rekisterien sisällössä tai terveydenhuollossa tapahtunut vuosina 1996–2001 merkittäviä muutoksia, joiden vuoksi vakiointi olisi ollut tarpeen. Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän pitkäaikaisia sairauksia.

Perinataaliterveyttä tarkasteltiin ATC-luokituksen 1–3-tasoilla (Lääkelaitos 2004). Aineiston analyyseistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Lääkekohtaisissa tarkasteluissa käytettiin ainoastaan seuraavia raskauden aikaiselle lääkealtistumisen mittareita:

1. altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana vs. ei altistumista,
2. altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksessa vs. ei altistumista ja
3. altistuminen 2. ja/tai 3. raskauskolmanneksessa vs. ei altistumista.

Pienten tapausmäärien vuoksi myös perinataalimittareita käytettiin rajoitetumpi määrä:

1. ennenaikaisuus: raskauden kesto: alle 37 raskausviikkoa,
2. pienipainoisuus: syntymäpaino alle 2 500 grammaa,
3. pieni raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino SGA (small-for-gestational age),
4. suuri raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino LGA (large-for-gestational age) ja
5. kuolleisuus: lapsen syntyminen kuolleena tai kuolema imeväiskaudella (0–364 vrk ikäisenä).

Epämuodostumat

Raskauden aikaisen lääkkeiden käytön ja epämuodostumien esiintyvyyden välisen yhteyden tarkastelut tehtiin elävänä tai kuolleena syntyneille lapsille ja sikiöperusteella tehtyjen raskaudenkeskeytysten sikiöille (yhteensä $n = 348\,989$). Tutkimusaineistoon poimittiin tapaukset, jotka oli hyväksytty epämuodostumarekisteriin: Suomessa elävänä tai kuolleena syntyneet lapset tai sikiöperusteella keskeytettyjen raskauksien sikiöt, joilla oli todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma ja joiden kohdalla synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen oli asunut synnytyksen tai raskauden keskeyttämisen ja pääosin myös raskauden aikana Suomessa.

Epämuodostumarekisteristä poimittiin rekisteriin hyväksytyjen syntyneiden lasten ja sikiöperusteella tehtyjen raskauden keskeyttämisten epämuodostumatiidot. Lääkitykselle altistumisen ja epämuodostumien välistä yhteyttä tarkasteltiin vakioimalla seuraavat synnyttäjää tai raskauden keskeyttänyttä naista koskevat taustatekijät:

- ikä synnytyksen- tai keskeyttämishetkellä (jatkuva muuttuja)
- pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä, (jatkuva muuttuja)
- raskauden aikainen tupakointi (kyllä, ei, ei tietoa)
- muiden lääkkeiden käyttö (kyllä, ei) (viimeksi mainittuja muuttujia ei käytetty tarkasteltaessa lääkealtistumista yleisellä tasolla).

Useamman muuttujan vakiointi malliin mukaan ei ollut mahdollista kaikissa ryhmien välisissä tarkasteluissa joko lääkelle altistuneiden ja/tai epämuodostumatapausten pienen lukumäärän vuoksi. Lapsen syntymävuotta tai raskauden keskeyttämivuotta ei käytetty vakioinnissa, koska tarkasteltavia vuosia oli vain kuusi, eikä rekisterien sisällössä, terveydenhuollossa tai epämuodostumien diagnostiikassa tahtunut vuosina 1996–2001 merkittäviä muutoksia, joiden vuoksi vakiointi olisi ollut tarpeen. Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaisia sairauksia.

Lapsen tai sikiön lääkealtistumista tarkasteltiin raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Kuukausi ennen raskautta otettiin tarkasteluihin mukaan, jotta saataisiin analysoitua myös tapaukset, joissa raskaus olisi alkanut arvioitua aiemmin, mahdollisesti raskauden alkuvaiheessa naisen käytössä tai elimistössä olevien lääkeaineiden mahdollinen vaikutus (ennen raskautta otetut lääkkeet) sekä kaikki pitkäaikaisiin sairauksiin liittyvä lääkkeiden käyttö 1. raskauskolmanneksen aikana Kelan erityiskorvattavien lääkkeiden 3 kuukauden ostopäätös huomioiden. Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon sairautta, jonka vuoksi synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen oli ostanut ja/tai käyttänyt kyseistä Kelan korvaamaa lääkettä (vain erityiskorvattavien lääkkeiden käyttöön liittyvistä pitkäaikaissairauksista oli tietoa tutkimusaineistossa).

Analyyseissä tarkasteltiin vain merkittäviä epämuodostumia, poikkeuksena eräät tarkemmin seurattavat epämuodostumat, joissa olivat mukana myös lievät hypospadiat. Lieviksi poikkeavuuksiksi tulkittiin Eurocatin (European Surveillance of Congenital Anomalies: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>) poissulkulistan mukaiset pienet synnynnäiset poikkeavuudet. Merkittävänä epämuodostumatapauksena pidettiin lasta tai sikiötä, jolla oli vähintään yksi merkittävä epämuodostuma. Muiden katsottiin kuuluvan vertailuryhmään. Epämuodostumatarkasteluisa ei otettu huomioon moniepämuodostumatapauksien muita epämuodostumia tai epämuodostumien tunnettua syytä, esimerkiksi kromosomipoikkeavuutta tai perinnöllistä sairautta.

Epämuodostumia tarkasteltiin ICD-9 -tautiluokituksen mukaisesti vertailemalla minkä tahansa merkittävien epämuodostumien tai epämuodostumatapauksien kokonaisuintyvyyttä ja riskiä. Nämä tarkastelut tehtiin sekä yleisellä tasolla, jossa huomioitiin minkä tahansa lääkkeen käyttö että yksityiskohtaisemmin lääkeryhmittäin vuoden 2004 ATC-luokituksen 1- ja 3 -tasolla. Tarkasteluja ei tässä tutkimuksessa kuitenkaan tehty järjestelmällisesti ATC-3 -tasolla ICD-9 -diagnoosiryhmittäin, yhdistettyjen ICD-9 -diagnoosiryhmien mukaan tai tarkemmin seurattavien epämuodostumien mukaan, koska useimpien lääkeryhmien kohdalla lääkkeelle altistuneiden ja/tai epämuodostumatapausten tai epämuodostumien lukumäärä oli riittämätön tilastolliseen tarkasteluun. Tarkasteluja ei samasta systä tehty systemaattisesti myöskään ATC-5 -tasolla. Analyyseistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Vertailut tehtiin tarkasteltavalle lääkeryhmälle altistuneiden ja altistumattomien lasten ja/tai sikiöiden kesken. Vertailuryhmänä ei käytetty 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 tai raskauden keskeyttäneet naiset olivat käyttäneet myös muita lääkkeitä. Lisäksi synnyttäjillä tai raskauden keskeyttäneillä naisilla olisi ollut pitkäaikaisia sairauksia ja muiden lääkkeiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkkeellisten ryhmässä, mikä olisi vakiointien ongelmallisuuden vuoksi voinut vääristää vertailutuloksia.

Yksityiskohtaisemmat epämuodostumatarkastelut tehtiin ICD-9 -tautiluokituksen mukaisesti diagnoosiryhmittäin ja näistä yhdistettyjen diagnoosiryhmien mukaan. Kukin epämuodostumatapaus laskettiin yksittäiseen epämuodostumadiagnoosiryhmään vain kerran, mutta sama tapaus saattoi esiintyä useammassa eri diagnoosiryhmässä.

Tarkemmin seurattavia epämuodostumia tarkasteltiin ICBDSR:n (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) luokittelun mukaisesti (liite 5). Yksityiskohtaisempaa tietoa käytetystä epämuodostumaluokittelusta ja epämuodostumien määritelmistä löytyy kyseisen järjestön kotisivuilta (<http://www.icbdsr.org>) ja epämuodostumarekisterin osalta THL:n sivuilta (www.thl.fi).

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden naisten käyttämien lääkkeiden lukumäärän suhteen lääkeryhmittäin ATC-1 ja ATC-3 -tasoilla. Lääkkeiden määrä luokiteltiin ATC-luokkien lukumäärän mukaan: oliko synnyttäjällä tai raskauden keskeyttäneellä naisella ollut käytössä 0, 1, 2 tai vähintään kolmeen (≥ 3) eri ryhmään kuuluvia lääkkeitä. Näissä tarkasteluissa ei huomioitu erikseen useamman samaan lääkeryhmään kuuluvan lääkkeen käyttöä.

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin erikseen synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen sairastaman pitkäaikaisen sairauden mukaan. Tieto pitkäaikaissairaudesta perustuu Kelan erityiskorvausoikeuksien rekisteriin. Kelan myöntämän erityiskorvausoikeuden katsottiin olevan voimassa raskauden aikana eli kaikissa raskauden vaiheissa, kun yksikin päivä oikeuden voimassaoloajasta osui raskausajalle. Vertailuryhminä olivat synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaiselle sairaudelle altistuneet ja altistumattomat lapset tai sikiöt. Lääkkeiden käyttöä ei huomioitu näissä tarkasteluissa.

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös tutkimuksessa käytetyn lääkkeiden turvallisuusluokituksen mukaan (todennäköisesti turvalliset, mahdollisesti haitalliset, selkeästi haitalliset) (liite 3).

Taulukko 3. Epämuodostumatarkasteluissa mukana olleet Kelan korvaamalle lääkelle altistuneet ja altistumattomat lapset ja sikiöt (vuodet 1996–2001) ($n = 348\,989$), joista syntyneitä lapsia ($n = 347\,486$) ja sikiöperusteella keskeytetyistä raskauksista sikiöitä ($n = 1\,503$).

	Lääkealtistuminen		
	Kyllä	Ei	%
1. raskauskolmannes	79 227	269 762	29,4
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	103 033	245 956	29,5

Tilastolliset menetelmät

Raskauden aikaisen lääkealtistumisen vaikutusta mitattiin ristitulosuhteella (odds ratio, OR) ja 95 prosentin luottamusvälillä. Tilastolliset analyysit tehtiin SAS-ohjelmistolla.

Lääkkeiden raskauden aikaisen käytön tarkasteluissa selvitettyä asuinalueen ja tupakoinnin yhteyttä lääkkeiden käytön yleisyyteen sekoittavana tekijänä huomioitiin raskaana olleen naisen ikä synnytyshetkellä (vain synnytykset).

Raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliongelmien esiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyysissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin synnyttäjän ikä synnytyshetkellä, pariteetti, synnyttäjän asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue ja synnyttäjän ammattiin perustuva sosioekonominen asema. Analyyseihin otettiin mukaan vain yksisikiöisinä syntyneet lapset. Tarkastelut ja taustatekijöiden vakioinnit tehtiin ainoastaan niille lääkeaineille, joille oli altistunut vähintään 50 vastasyntynyttä koko tutkimusajanjaksona.

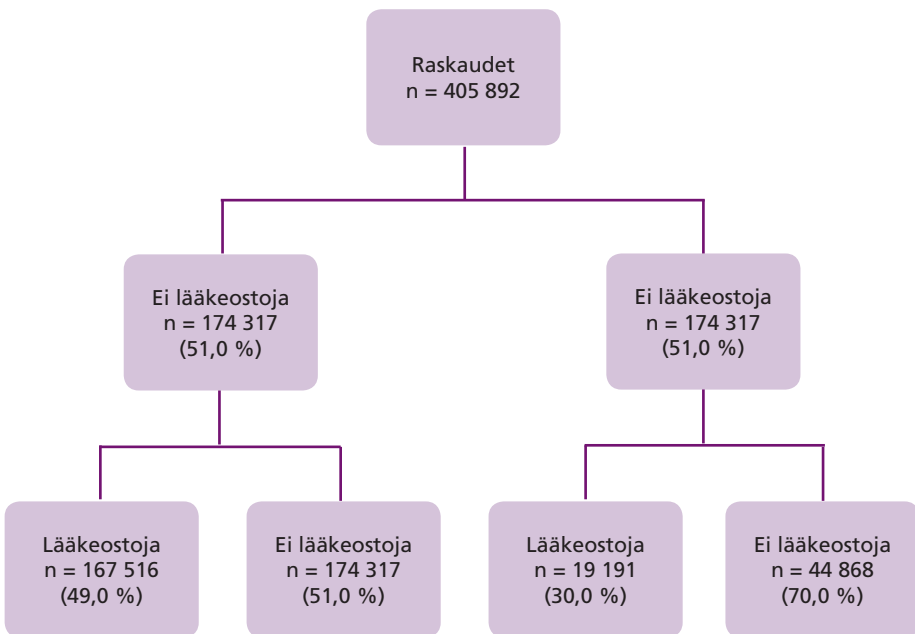
Raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyysissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä synnytys- tai raskauden keskeyttämishetkellä, pariteetti, raskauden aikainen tupakointi ja muiden lääkkeiden käyttö. Pienten tapausmäärien vuoksi kaikissa analyysissä ei ollut mahdollisuutta vakioida kaikkia edellä mainittuja tekijöitä mukaan. Epämuodostumariskiä kuvaavissa taulukoissa on erikseen mainittu kussakin analyysissä mukana olleet muuttujat.

4 TULOKSET

Naisten lääkkeiden käyttö raskauden aikana

Lääkkeitä käyttäneiden osuudet

Lääkkeiden käytön määrää ja laatua tarkasteltiin raskauksittain, riippumatta sikiöiden tai syntyneiden lasten lukumäärästä kyseisessä raskaudessa. Tarkasteltuun aineistoon kuului kaikkiaan 405 892 raskautta (kuva 2). Näistä 341 833 johti synnytykseen ja 64 059 raskautta keskeytettiin. Synnyttäneistä naisista 49 prosenttia osti sairausvakuutuksesta korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana. Vastaava osuus raskauden keskeyttäneillä naisilla oli 30 prosenttia.



KUVIO 2. Kelan korvaamien lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta tai raskauden aikana. Raskaudet: synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Synnytykseen johtaneet raskaudet

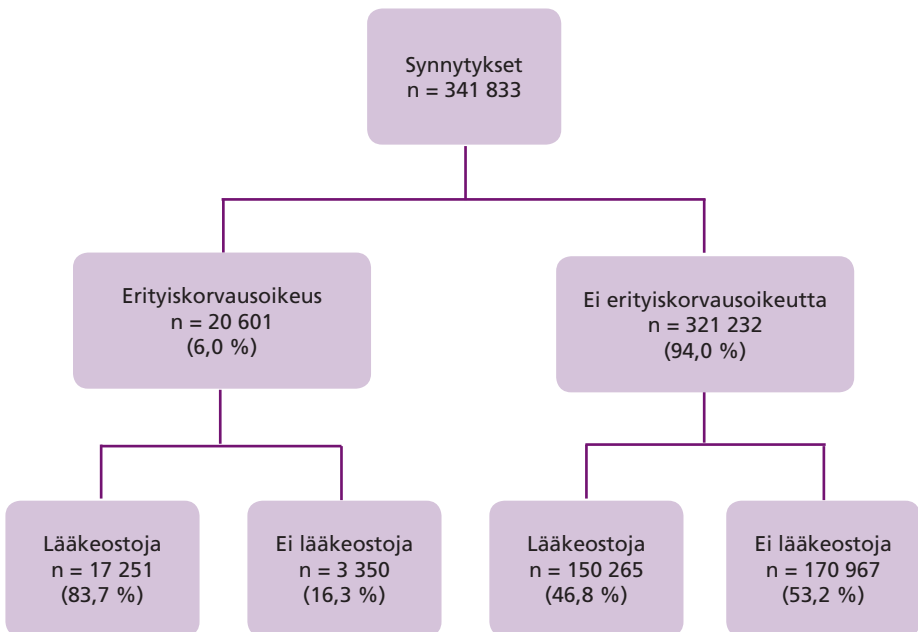
Lääkkeiden käyttö ja taustatekijät

Pitkäaikaissairaudet

Kaikkiaan synnyttäneet naiset tekivät raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 504 571 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa. Näistä 87,4 prosenttia oli peruskorvattuja ja 12,6 prosenttia erityiskorvattuja lääkkeitä. Lääkeostolla tarkoitetaan samalla kerralla yhdellä lääkemääräyksellä toimitettua yhden valmisteen lääkemäärää.

Synnyttäneistä 6,0 prosentilla eli 20 601 naisella oli raskauden aikana voimassa oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaisen sairauden vuoksi (kuvio 3). Lukuun sisältyvät myös korvausoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin. Erityiskorvaukseen oikeutetuista synnyttäneistä 5,7 prosentilla eli 1 174 naisella oli useampi kuin yksi korvausoikeus.

Erityiskorvaukseen oikeutetuista synnyttäjäistä kaikkiaan 83,7 prosenttia hankki korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 3). Erityiskorvattuja lääkkeitä hankki 14 068 synnyttäjäistä eli 68,3 prosenttia oikeutetuista. Synnyttäjäistä, joilla ei ollut erityiskorvaukseen oikeuttavia pitkäaikaissairauksia, korvattuja lääkkeitä osti 46,8 prosenttia.



KUVIO 3. Synnyttäneiden naisten lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta tai raskauden aikana. Synnytykset vuosina 1996–2001.

Yleisin pitkäaikaissairaus synnyttäneillä naisilla oli astma (taulukko 4). Kaikista synnyttäneistä 2,6 prosentilla oli oikeus erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin. Seuraavaksi yleisimmät taudit olivat kilpirauhasen vajaatoiminta, epilepsia ja reumaattiset niveltulehdukset.

Erityiskorvattuja lääkkeitä hankkineiden osuudet vaihtelivat eri sairauksissa (taulukko 4). Diabetesta ja kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista lähes jokainen oli ostanut ko. sairauden vuoksi erityiskorvattuja lääkkeitä raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen. Astmaa sairastavista osuus oli 62,6 prosenttia ja reumaa sairastavista 34,4 prosenttia.

Tarkastelujakson aikana erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettujen osuus synnyttäneistä kasvoi. Vuonna 1996 synnyttäneistä erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus oli 5,3 prosenttia ja vuonna 2001 synnyttäneistä 6,9 prosenttia. Erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin oikeutettujen osuus kasvoi 2,1 prosentista 3,1 prosenttiin.

TAULUKKO 4. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet synnyttäneillä (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnyttäneet naiset 1996–2001.

Sairaus (Kelan koodi)	Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet	
	n	% ¹	% ²	n	% ²
Krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet (203)	8 927	2,6	43,3	5 585	62,6
Kilpirauhasen vajaatoiminta (104)	2 571	0,8	12,5	2 544	98,9
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat (111+181-183)	2 310	0,7	11,2	1 388	60,1
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202)	1 714	0,5	8,3	589	34,4
Diabetes (103)	1 498	0,4	7,3	1 489	99,4
Krooninen verenpainetauti (205)	1 378	0,4	6,7	1 166	84,6
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti (208)	1 203	0,4	5,8	945	78,6
Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112+188)	767	0,2	3,7	398	51,9

¹ Synnyttäneistä.

² Oikeutetuista.

Ikä

Kaikkien vuosina 1996–2001 synnyttäneiden naisten keski-ikä oli 29,4 vuotta. Korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankkineiden keski-ikä oli 29,7 vuotta. Vanhemmissa ikäryhmissä lääkkeiden käyttö oli yleisempää (taulukko 5). Alle 25-vuotiaista synnyttäjistä korvattuja lääkkeitä hankki 45,7 prosenttia, kun 35 vuotta täyttäneistä lääkkeitä hankkineiden osuus oli 53,6 prosenttia. Iän myötä pitkäaikaissairaudet ja erityiskorvattujen lääkkeiden käyttö yleistyivät ja keskimääräinen lääkeostojen määrä lisääntyi.

Pariteetti

Synnyttäneistä naisista 40,5 prosenttia oli ensisynnyttäjiä ja joka kolmas oli synnyttänyt kerran aiemmin (taulukko 5). Lääkkeiden käyttö oli yleisempää naisilla, joilla oli useampia aikaisempia synnytyksiä. Vähintään kolme kertaa synnyttäneistä 51,0 prosenttia oli hankkinut korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Heillä oli myös enemmän pitkäaikaisia sairauksia, joiden lääkkeisiin heillä oli erityiskorvausoikeus.

Asuinalue

Alueellisesti tarkasteltuna lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana oli hieman keskimääräistä vähäisempää Tampereen yliopistollisen sairaalan vastuualueella (taulukko 5). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla. Sairaanhoidopiireistä yleisintä lääkkeiden käyttö oli Pohjois-Savon sairaanhoidopiirissä, jossa korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankki 55,5 prosenttia synnyttäneistä. Vähiten lääkkeitä hankittiin Ahvenanmaalla.

Sosioekonominen asema

Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna erot lääkkeitä hankkineiden osuuksissa synnyttäneistä olivat hyvin pieniä (taulukko 5). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä.

TAULUKKO 5. Synnyttäneiden (n = 341 833) lääkkeiden käyttö eri tekijöiden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana).
 Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001.

			Lääkkeitä ostaneet			Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet				Lääkeostot	
	luku- määrä	%	luku- määrä	%	% ¹	luku- määrä	%	% ¹	luku- määrä	%	% ¹	% oi- keute- tuista	luku- määrä	ostajaa kohti
Yhteensä	341 833	100,0	167 516	49,0		20 601	6,0		14 068	4,1		68,3	504 571	3,0
Ikäryhmä (vuotta)														
Alle 20	9 402	2,8	4 345	46,2		470	5,0		244	2,6		51,9	11 108	2,6
20–24	57 252	16,7	26 121	45,6		2 983	5,2		1 835	3,2		61,5	68 316	2,6
25–29	109 001	31,9	51 397	47,2		6 060	5,6		4 082	3,7		67,4	144 774	2,8
30–34	106 183	31,1	53 519	50,4		6 535	6,2		4 609	4,3		70,5	166 531	3,1
35–39	49 264	14,4	26 143	53,1		3 565	7,2		2 576	5,2		72,3	89 890	3,4
40 tai enemmän	10 731	3,1	5 991	55,8		988	9,2		722	6,7		73,1	23 952	4,0
Pariteetti														
0	138 425	40,5	67 302	48,6		8 235	5,9		5 582	4,0		67,8	210 553	3,1
1	113 906	33,3	55 149	48,4		6 682	5,9		4 457	3,9		66,7	159 460	2,9
2	55 025	16,1	27 599	50,2		3 388	6,2		2 352	4,3		69,4	80 726	2,9
3 tai enemmän	33 408	9,8	17 030	51,0		2 243	6,7		1 641	4,9		73,2	52 457	3,1
Ei tietoa	1 069	0,3	436	40,8		53	5,0		36	3,4		67,9	1 375	3,2
Yliopistollisen sairaalan vastuualue														
HYKS	117 142	34,3	57 504	49,1	48,9	6 323	5,4	5,4	4 424	3,8	3,7	70,0	177 842	3,1
TYKS	44 249	12,9	22 181	50,1	50,3	2 516	5,7	5,7	1 714	3,9	3,9	68,1	66 055	3,0
TaYS	75 227	22,0	35 708	47,5	47,6	4 437	5,9	5,9	2 925	3,9	3,9	65,9	103 694	2,9
KYS	52 482	15,4	26 102	49,7	49,8	3 614	6,9	6,9	2 394	4,6	4,6	66,2	80 274	3,1
OYS	52 260	15,3	25 969	49,7	49,9	3 703	7,1	7,1	2 606	5,0	5,0	70,4	76 564	2,9
Ei tietoa	473	0,1	52	11,0	10,8	8	1,7	1,8	5	1,1	1,0	62,5	142	2,7
Sairaanhoitopiiri														
Helsinki ja Uu- sima	99 177	29,0	48 791	49,2	48,9	5 294	5,3	5,3	3 673	3,7	3,6	69,4	151 476	3,1
Varsinais-Suomi	28 725	8,4	14 828	51,6	51,7	1 659	5,8	5,8	1 105	3,8	3,9	66,6	44 643	3,0

Satakunta	13 858	4,1	6 665	48,1	48,3	743	5,4	5,5	545	3,9	4,0	73,4	19 508	2,9
Kanta-Häme	10 451	3,1	5 223	50,0	50,1	684	6,5	6,6	456	4,4	4,4	66,7	15 935	3,1
Pirkanmaa	28 763	8,4	13 444	46,7	46,8	1 755	6,1	6,1	1 141	4,0	4,0	65,0	39 880	3,0
Päijät-Häme	12 355	3,6	5 778	46,8	47,0	613	5,0	5,0	413	3,3	3,4	67,4	15 900	2,8
Kymenlaakso	10 568	3,1	5 219	49,4	49,5	589	5,6	5,6	429	4,1	4,1	72,8	15 715	3,0
Etelä-Karjala	7 397	2,2	3 494	47,2	47,3	440	5,9	5,9	322	4,4	4,3	73,2	10 651	3,0
Etelä-Savo	5 969	1,7	2 852	47,8	47,8	353	5,9	5,9	213	3,6	3,6	60,3	8 214	2,9
Itä-Savo	3 440	1,0	1 793	52,1	52,1	249	7,2	7,2	172	5,0	5,0	69,1	5 291	3,0
Pohjois-Karjala	10 372	3,0	4 990	48,1	48,2	793	7,6	7,7	547	5,3	5,3	69,0	15 779	3,2
Pohjois-Savo	15 734	4,6	8 727	55,5	55,5	1 129	7,2	7,2	786	5,0	5,0	69,6	26 878	3,1
Keski-Suomi	16 967	5,0	7 740	45,6	45,7	1 090	6,4	6,4	676	4,0	4,0	62,0	24 112	3,1
Etelä-Pohjanmaa	12 614	3,7	6 471	51,3	51,4	793	6,3	6,3	514	4,1	4,1	64,8	19 062	2,9
Vaasa	11 044	3,2	4 792	43,4	43,6	592	5,4	5,4	401	3,6	3,7	67,7	12 917	2,7
Keski-Pohjanmaa	5 406	1,6	2 687	49,7	49,9	392	7,3	7,2	276	5,1	5,1	70,4	7 985	3,0
Pohjois-Pohjanmaa	29 714	8,7	15 000	50,5	50,7	2 103	7,1	7,1	1 468	4,9	5,0	69,8	44 298	3,0
Kainuu	4 839	1,4	2 501	51,7	51,7	366	7,6	7,6	267	5,5	5,6	73,0	7 556	3,0
Länsi-Pohja	4 498	1,3	2 139	47,6	48,0	273	6,1	6,2	205	4,6	4,8	75,1	6 126	2,9
Lappi	7 803	2,3	3 642	46,7	46,7	569	7,3	7,3	390	5,0	5,0	68,5	10 599	2,9
Ahvenanmaa	1 666	0,5	688	41,3	41,0	114	6,8	6,7	64	3,8	3,7	56,1	1 904	2,8
Ei tietoa	473	0,1	52	11,0	10,8	8	1,7	1,8	5	1,1	1,0	62,5	142	2,7
Sosioekonominen asema														
Ylempi toimihlö	51 103	14,9	25 536	50,0		2 740	5,4		1 889	3,7		68,9	78 436	3,1
Alempi toimihlö	128 432	37,6	64 822	50,5		8 402	6,5		5 790	4,5		68,9	198 919	3,1
Työntekijä	54 296	15,9	26 523	48,8		2 911	5,4		2 012	3,7		69,1	77 532	2,9
Muu	69 001	20,2	32 512	47,1		4 258	6,2		2 893	4,2		67,9	95 411	2,9
Ei tietoa	39 001	11,4	18 123	46,5		2 290	5,9		1 484	3,8		64,8	54 273	3,0
Tupakointi														
Ei tupakoinut	282 030	82,5	137 205	48,6	48,5	16 977	6,0	6,0	11 726	4,2	4,1	69,1	410 038	3,0
Tupakoinut	50 002	14,6	25 700	51,4	52,2	3 044	6,1	6,3	1 943	3,9	4,1	63,8	80 446	3,1
Ei tietoa	9 801	2,9	4 611	47,0	47,0	580	5,9	5,9	399	4,1	4,1	68,8	14 087	3,1

¹ Ikävakiointu osuus. Suora ikävakiointi, vakioväestö: synnytykset Suomessa vuosien 1996-2001 välisenä aikana.

Tupakointi

Synnyttäneistä naisista lähes 15 prosenttia tupakoi raskauden aikana. Heistä puolet hankki korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 5). Pitkäaikaissairauksien yleisyydessä ja keskimääräisessä lääkkeitöiden määrässä ei ollut juurikaan eroa tupakoivien ja tupakoimattomien välillä. Naisen katsottiin tupakoineen raskauden aikana, vaikka hän olisi lopettanut tupakoinnin 1. raskauskolmanneksen aikana.

Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa

Kaikkiaan 49,0 prosenttia synnyttäneistä naisista hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (taulukko 6). Ainakin kerran kolmen raskauskolmanneksen aikana lääkkeitä osti 45,0 prosenttia naisista. Jokaisen yksittäisen raskauskolmanneksen aikana runsas joka viides synnyttäneistä naisista oli ostanut vähintään yhden korvattavan reseptilääkkeen. Lääkkeitöiden määrä oli 1. raskauskolmanneksella hieman toista ja kolmatta suurempi, mutta erityiskorvattuja lääkkeitä hankkineiden määrä oli taas 1. raskauskolmanneksella vähän muita kolmanneksia pienempi.

TAULUKKO 6. Synnyttäneiden (n = 341 833) lääkkeitöiden käyttö raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001.

Raskauden vaihe	Lääkkeitä ostaneet		Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet (n = 20 601)			Lääkkeitöiden	
	n	%	n	%	% ¹	n	ostajaa kohti
1 kuukausi ennen	46 327	13,6	4 233	1,2	20,5	81 052	1,7
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	100 264	29,3	10 886	3,2	52,8	232 714	2,3
1. raskauskolmannes	76 117	22,3	9 233	2,7	44,8	151 662	2,0
2. raskauskolmannes	77 166	22,6	10 330	3,0	50,1	137 949	1,8
3. raskauskolmannes	75 105	22,0	10 250	3,0	49,8	133 908	1,8
1.–3. raskauskolmannes	153 872	45,0	13 737	4,0	66,7	423 519	2,8
1 kuukausi ennen ja/tai 1.–3. raskauskolmannes	167 516	49,0	14 068	4,1	68,3	504 571	3,0

¹ Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista.

Käytetyt lääkkeet

Käytetyimmät lääkeryhmät

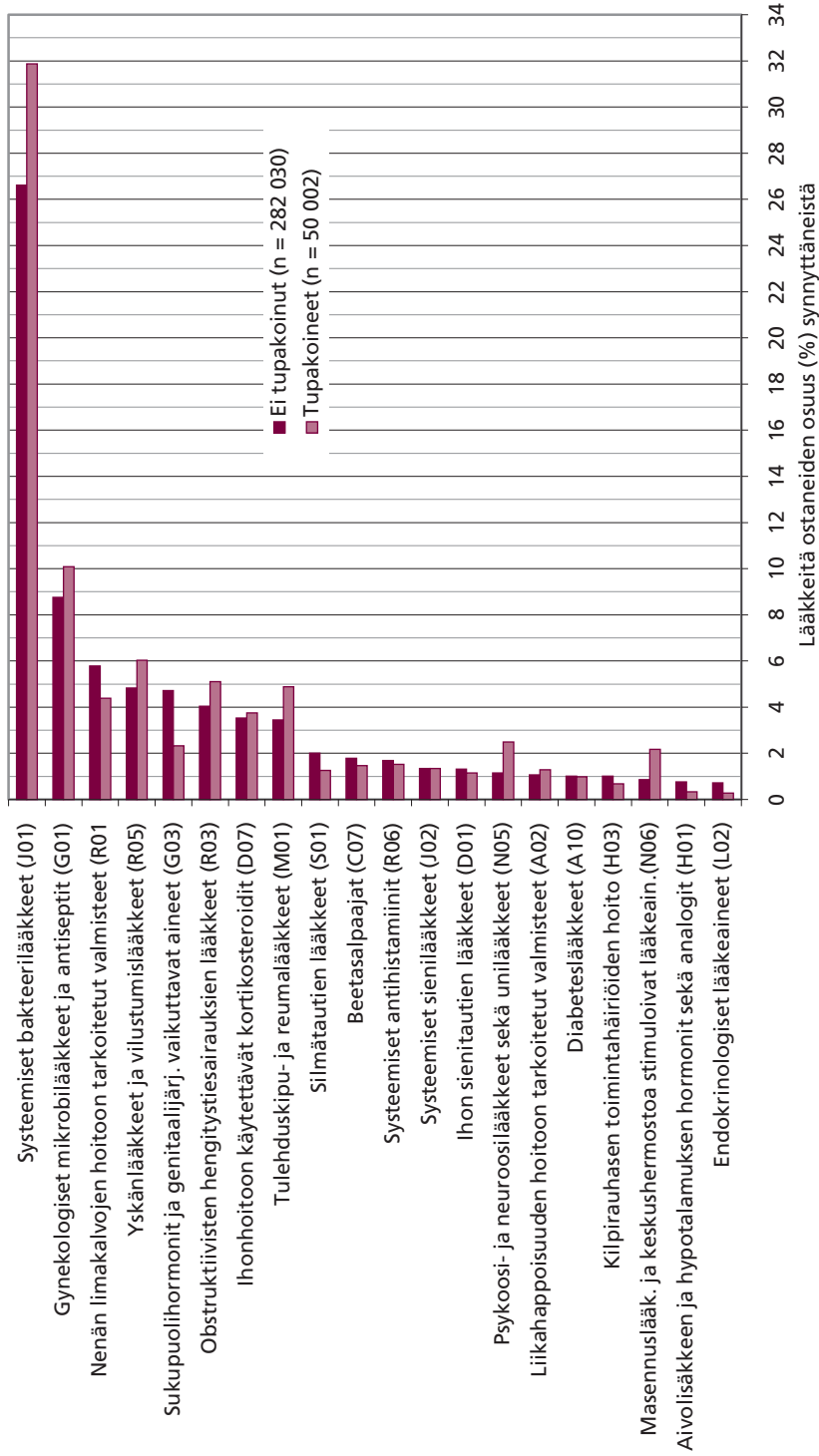
Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana yleisimmin käytettyjä lääkeryhmiä olivat systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, hengityselinten sairauksien lääkkeet sekä sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet. Systeemisiä bakteerilääkkeitä hankki raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 27,4 prosenttia synnyttäneistä naisista, ja heidän ostonsa muodostivat 28,3 prosenttia kaikista lääkeostoista (taulukko 7). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat gynekologiset mikrobilääkkeet, nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet ja yskänlääkkeet.

Bakteerilääkkeistä käytettiin eniten penisilliinejä, joista eniten käytetty on amoksisilliini. Tätä hankki kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana 15,1 prosenttia synnyttäneistä. Kefalosporiineja hankki 11,3 prosenttia naisista sekä makrolideja ja linkosamideja 4,4 prosenttia. Sukupuolihormonien lääkeryhmästä progestageeneja hankki 3,2 prosenttia naisista ja gonadotropiineja tai muita ovulaation stimuloijia 2,5 prosenttia.

TAULUKKO 7. Synnyttäneiden (n = 341 833) yleisimmin käyttämät lääkeryhmät (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2001.

Lääkeryhmät	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet		Lääkeostot	
		n	%	n	% ¹
Systeemiset bakteerilääkkeet	J01	93 639	27,4	142 649	28,3
Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit	G01	30 558	8,9	38 901	7,7
Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet	R01	18 976	5,6	27 391	5,4
Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet	R05	17 032	5,0	18 910	3,7
Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet	G03	14 798	4,3	45 360	9,0
Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	R03	14 318	4,2	42 530	8,4
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	12 522	3,7	14 721	2,9
Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit	D07	12 163	3,6	19 491	3,9

¹ Ostot kaikista ostoista (n = 504 571).



KUVIO 4. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä (ATC-2 -tasolla) tupakoinneilla ja tupakoimattomilla naisilla. Synnytykset vuosina 1996–2001.

Raskauden aikana tupakoineista naisista 31,9 prosenttia oli hankkinut systeemisistä bakteerilääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 4). Tupakoineet hankkivat tupakoimattomia yleisemmin myös mm. gynekologisia mikrobilääkkeitä, yskänlääkkeitä, astmalääkkeitä ja tulehduskipulääkkeitä. Psykoosi-, neuroosi- ja unilääkkeitä sekä masennuslääkkeitä hankkineiden osuus synnyttäneistä oli tupakoineilla yli kaksi kertaa tupakoimattomien osuutta suurempi.

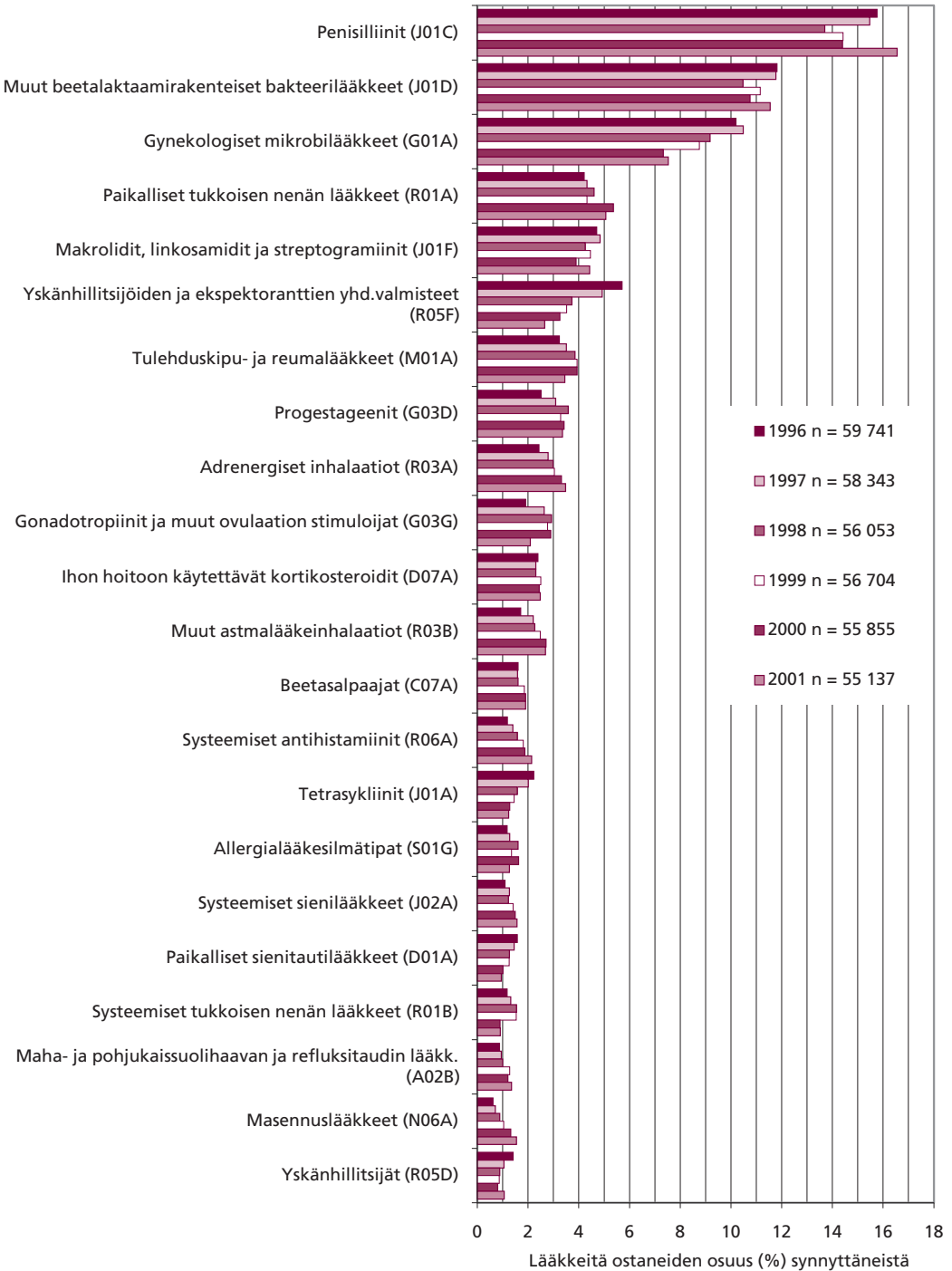
Lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana ostaneista synnyttäneistä naisista systeemisesti vaikuttavia infektio- ja hengityselinten sairauksien lääkkeitä hankkineiden osuus oli 57,8 prosenttia. Hengityselinten sairauksien lääkkeitä sekä sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeitä hankki runsaat joka viides korvattu lääkkeistä ostaneista.

Hengityselinten sairauksien lääkkeitä ostaneista 57,3 prosenttia hankki myös systeemisistä infektio- ja hengityselinten sairauksien lääkkeitä. Hermostoon vaikuttavia lääkkeitä ostaneista 16,8 prosenttia hankki myös tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeitä eli lähinnä kipulääkkeitä, 15,1 prosenttia ihotautilääkkeitä ja joka kymmenes sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä.

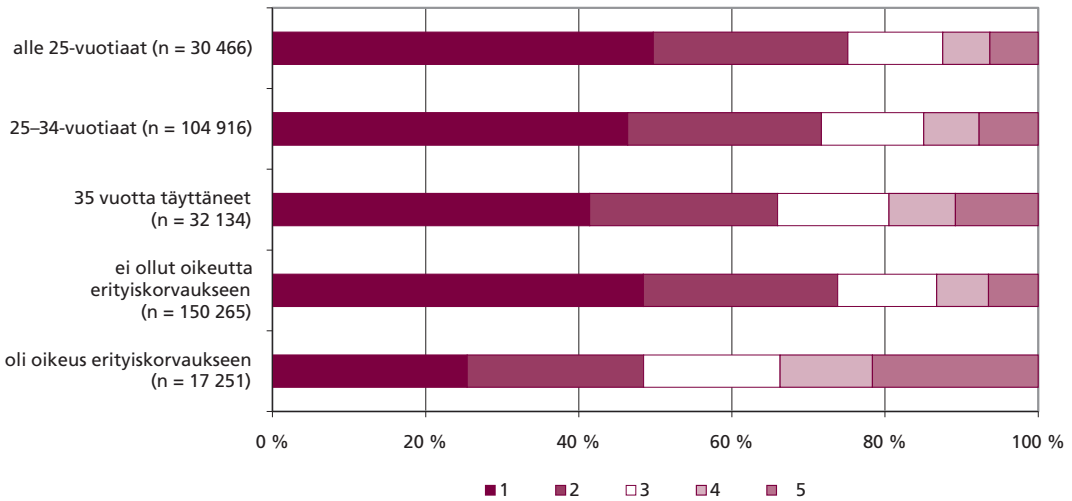
Lääkeryhmiä, joita hankittiin yleisemmin raskauden loppuvaiheessa kuin raskauden alkuvaiheessa olivat ruuansulatuselinten sairauksien lääkkeet, veritautien lääkkeet, sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet sekä hengityselinten sairauksien lääkkeet. Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeiden ostot vähenivät selvästi raskauden edetessä.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa synnyttäneiden määrään synnytyvuoden mukaan oli lääkkeiden käytön yleisyys raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vuosina 1996–2001 hyvin tasaista (48,2–49,7 %). Käytetyissä lääkkeissä oli kuitenkin tapahtunut joitakin muutoksia. Yleisimmin hankituista lääkeryhmistä muun muassa sairausvakuutuksesta korvattavien yskänlääkkeiden ja gynekologisten mikrobilääkkeiden käyttö väheni jonkin verran tarkastelujakson aikana, mikä suurelta osin johtuneen näiden valmisteiden siirtymisestä itsehoitolääkkeiksi ja pois korvausjärjestelmän piiristä (kuvio 5, s. 44). Tetrasykliinien käyttö väheni lähes puoleen. Astmalääkkeiden ja hormonivalmisteiden käyttö sen sijaan lisääntyi. Masennuslääkkeitä ostaneiden suhteellinen osuus yli kaksinkertaistui ja antihistamiineja ostaneiden osuus lähes kaksinkertaistui vuodesta 1996 vuoteen 2001.

Viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää iäkkäämmillä ja pitkäaikaissairailta naisilla (kuvio 6, s. 45). Kun alle 25-vuotiaista lääkkeitä hankkineista synnyttäjistä 6,3 prosenttia oli käyttänyt viittä tai useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta, osuus 35 vuotta täyttäneillä naisilla oli 10,8 prosenttia. Lääkkeitä hankkineista naisista, joilla oli oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaissairaudesta vuoksi, runsaat joka viides oli ostanut raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vähintään viittä eri lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ja vain joka neljäs naisista oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkeainetta tai lääkeyhdistelmää.



KUVIO 5. Yleisimmin kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankittuja lääkkeitä ostaneiden osuus synnyttäneistä synnytyvuoden mukaan. Synnytykset vuosina 1996–2001.



KUVIO 6. Lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden lukumäärät eri ikäryhmissä ja erityiskorvausoikeuden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Synnytykset vuosina 1996–2001.

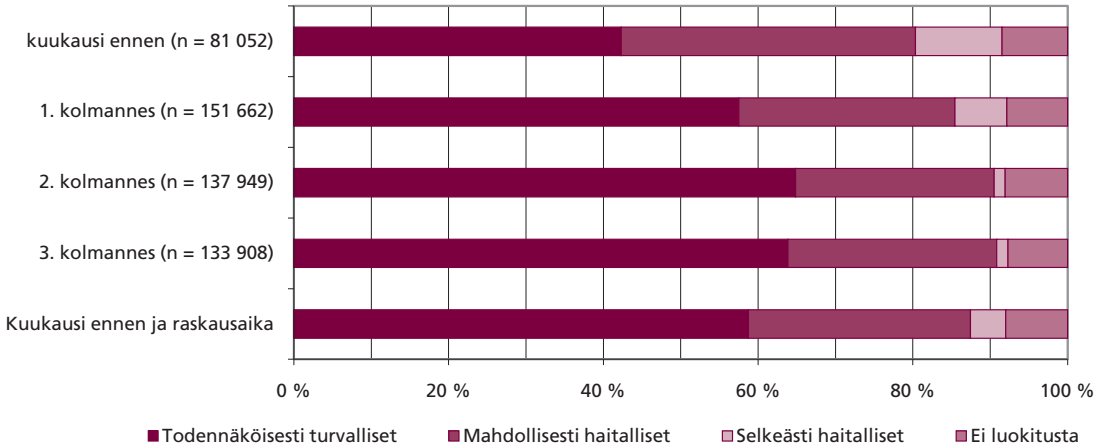
Hankittujen lääkeaineiden määrät vähenivät hieman raskauden edetessä. Raskauden 1. kolmanneksen aikana 59,9 prosenttia lääkkeitä hankkineista naisista osti vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ja 14,5 prosenttia vähintään kolmea. Raskauden 3. kolmanneksella vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ostaneiden osuus lääkkeitä hankkineista oli 68,2 prosenttia ja vähintään kolmea lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ostaneiden 10,3 prosenttia. Eri vuosina synnyttäneiden välillä ei ollut juurikaan eroja hankittujen lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden määrissä.

Lääkeostojen määrä

Korvattuja lääkkeitä hankkineet synnyttäneet naiset ostivat lääkkeitä keskimäärin kolme kertaa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen (taulukko 5). Keskimääräinen ostojen määrä vaihteli eri lääkeryhmissä. Esimerkiksi diabeteslääkkeitä ostettiin keskimäärin neljä kertaa, kun systeemisten bakteerilääkkeiden ostojen määrä lääkkeitä hankkinutta naista kohti oli 1,5.

Lääkkeiden turvallisuus

Luokiteltaessa lääkkeet niiden raskauden aikaisen käytön turvallisuuden mukaan 58,7 prosentissa korvattujen lääkkeiden ostoista valmiste kuului vuoden 1999 luokituksen mukaan *todennäköisesti turvallisten* lääkkeiden ryhmään (kuvio 7).



KUVIO 7. Synnyttäneiden lääkeostot (n = 504 571) turvallisuusluokituksen mukaan raskauden eri vaiheissa. Synnytykset vuosina 1996–2001.

Mahdollisesti haitallisia lääkeostoista oli 28,7 prosenttia ja *selkeästi haitallisia* 4,6 prosenttia. Osasta valmisteista ei ollut saatavilla luokitusta. Selkeästi haitallisten lääkkeiden käyttö oli yleisempää kuukausi ennen raskautta ja/tai sen 1. kolmanneksella. Enintään kuukausi ennen laskennallista raskauden alkua ostetuista lääkkeistä 11,2 prosenttia luokiteltiin selkeästi haitallisiksi ja 38,1 prosenttia mahdollisesti haitallisiksi. Raskauden 1. kolmanneksella selkeästi haitallisten valmisteiden osuus lääkeostoista oli 6,7 prosenttia, 2. raskauskolmanneksella 1,4 prosenttia ja 3. kolmanneksella 1,5 prosenttia.

Selkeästi haitallisia lääkevalmisteita hankki raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 3,6 prosenttia synnyttäneistä naisista ja mahdollisesti haitallisia lääkkeitä 21,7 prosenttia. Lääkkeitä hankkineista selkeästi haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus oli 7,4 prosenttia. Enintään kuukausi ennen raskauden alkua lääkkeitä hankkineista naisista selkeästi haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus oli 14,8 prosenttia, 1. raskauskolmanneksella 9,0 prosenttia sekä 2. ja 3. raskauskolmanneksella 1,9 prosenttia.

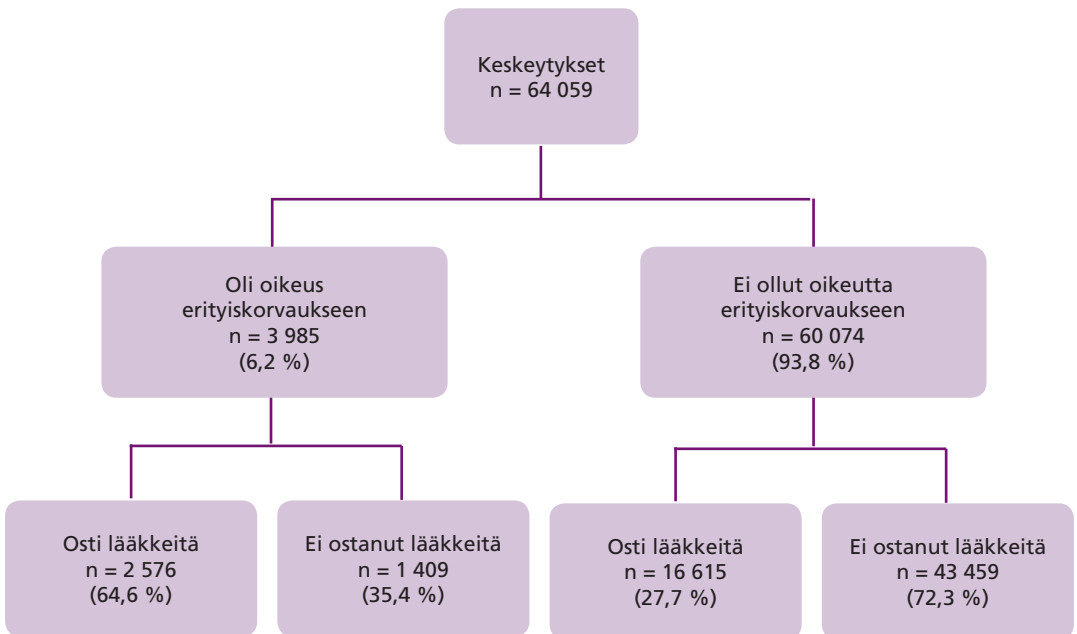
Keskeytetyt raskaudet

Lääkkeiden käyttö ja taustatekijät

Pitkäaikaissairaudet

Aineistoon kuuluvista raskauksista 64 059 keskeytettiin. Nämä naiset tekivät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana 41 385 sairausvakuutuksesta korvattua lääkkeitä. Lääkkeistä 91,2 prosenttia oli peruskorvattuja ja 8,8 prosenttia erityiskorvattuja. Raskauden keskeyttämisissä raskauden kestolla on suuri vaikutus lääkkeitä määrään. Raskauksista 93,8 prosenttia (n = 60 118) keskeytettiin 1. raskauskolmanneksen aikana ja 6,2 prosenttia (n = 3 941) 2. raskauskolmanneksen aikana.

Naisista, joiden raskaus keskeytettiin, 3 985:llä eli 6,2 prosentilla oli oikeus erityiskorvattaviin tai rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaisen sairauden vuoksi (kuvio 8). Näistä 6,4 prosentilla eli 254 naisella, oli useampi kuin yksi erityiskorvausoikeus. Niistä naisista, joilla oli oikeus yhden tai useamman sairauden erityiskorvattaviin lääkkeisiin, hankki lääkkeitä 64,6 prosenttia. Erityiskorvattuja lääkkeitä osti 1 805 naista eli 45,3 prosenttia niihin oikeutetuista. Naisista, joilla ei ollut erityiskorvaukseen oikeuttavia pitkäaikaisia sairauksia, lääkkeitä hankki 27,7 prosenttia.



KUVIO 8. Lääkkeiden käyttö raskauden aikana raskauden keskeyttämisissä (kuukausi ennen raskautta ja/ tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

TAULUKKO 8. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet raskauden keskeyttämisissä (lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Sairaus (Kelan koodi)	Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet	
	n	% ¹	% ²	n	%
Krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet (203)	1 612	2,5	40,5	520	32,3
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat (111+181–183)	540	0,8	13,6	251	46,5
Kilpirauhasen vajaatoiminta (104)	407	0,6	10,2	256	62,9
Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112+188)	337	0,5	8,5	168	49,9
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202)	301	0,5	7,6	100	33,2
Diabetes (103)	296	0,5	7,4	232	78,4
Krooninen verenpainetauti (205)	277	0,4	7,0	196	70,8
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti (208)	182	0,3	4,6	89	48,9

¹ Raskauden keskeyttämisistä (n = 64 059).

² Oikeutetuista (n = 3 985).

Kuten synnyttäneillä, myös raskauden keskeyttäneillä naisilla yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, jonka lääkkeisiin 2,5 prosentilla oli erityiskorvausoikeus (taulukko 8). Epilepsia ja psykoosit olivat hieman yleisempiä raskauden keskeyttäneillä kuin synnyttäneillä.

Ikä

Vuosina 1996–2001 raskauden keskeyttäneiden naisten keski-ikä oli kyseisenä aikana synnyttäneitä alhaisempi, 27,0 vuotta. Korvattuja lääkkeitä hankkineiden keski-ikä oli 28,0 vuotta. Lääkkeiden käyttö oli yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä (taulukko 9). Alle 25-vuotiaista korvattuja lääkkeitä oli raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana hankkinut 25,8 prosenttia ja 35 vuotta täyttäneistä 35,2 prosenttia. Myös pitkäaikaissairaudet yleistyivät ja lääkeostojen määrä nousi iän kasvaessa.

Pariteetti

Noin puolet (49,5 %) raskautensa keskeyttäneistä naisista ei ollut synnyttänyt kertaakaan (taulukko 9). Joka kahdeksas naisista oli synnyttänyt aiemmin useammin kuin kaksi kertaa. Lääkkeitä käyttäneiden osuus oli pienin naisilla, jotka eivät olleet synnyttäneet. Heillä oli myös vähemmän pitkäaikaisia sairauksia, joiden lääkkeisiin heillä oli erityiskorvausoikeus.

Asuinalue

Myös keskeytetyissä raskauksissa pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla (taulukko 9). Sairaanhoidopiireistä yleisintä lääkkeiden käyttö oli Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä ja vähiten lääkkeitä ostettiin Länsi-Pohjassa.

Sosioekonominen asema

Raskauden keskeyttäneistä naisista 34,5 prosentille ei voitu määritellä sosioekonomista asemaa (luokka muu), mikä kuvastaa nuorten koululaisten ja opiskelijoiden suurta osuutta (taulukko 9). Lääkkeiden käyttö ja sairastavuus oli tässä ryhmässä muita vähäisempää.

TAULUKKO 9. Lääkkeiden käyttö eri tekijöiden mukaan raskauden keskeyttämisissä (n = 64 059) (lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

			Lääkkeistä ostaneet			Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet				Lääkeostot	
	lukumäärä	%	lukumäärä	%	% ¹	lukumäärä	%	% ¹	lukumäärä	%	% ¹	% ²	lukumäärä	ostajaa kohti
Yhteensä	64 059	100,0	19 191	30,0		3 985	6,2		1 805	2,8		45,3	41 385	2,2
Ikärühmä (vuotta)														
Alle 20	12 997	20,3	3 175	24,4		601	4,6		203	1,6		33,8	5 742	1,8
20-24	14 369	22,4	3 881	27,0		780	5,4		300	2,1		38,5	7 802	2,0
25-29	12 531	19,6	3 815	30,4		740	5,9		327	2,6		44,2	8 282	2,2
30-34	11 863	18,5	3 989	33,6		813	6,9		393	3,3		48,3	9 181	2,3
35-39	8 455	13,2	2 965	35,1		698	8,3		386	4,6		55,3	7 116	2,4
40 tai enemmän	3 844	6,0	1 366	35,5		353	9,2		196	5,1		55,5	3 262	2,4
Pariteetti														
0	31 715	49,5	8 828	27,8		1 811	5,7		782	2,5		43,2	18 376	2,1
1	11 660	18,2	3 712	31,8		777	6,7		366	3,1		47,1	8 482	2,3
2	12 712	19,8	4 049	31,9		840	6,6		392	3,1		46,7	8 745	2,2
3 tai enemmän	7 901	12,3	2 552	32,3		552	7,0		261	3,3		47,3	5 626	2,2
Ei tietoa	71	0,1	50	70,4		5	7,0		4	5,6		80,0	156	3,1
Yliopistollisen sairaalan vastuualue														
HYKS	24 938	38,9	7 679	30,8	30,5	1 417	5,7	5,6	622	2,5	2,4	43,9	17 094	2,2
TYKS	8 622	13,5	2 509	29,1	29,2	448	5,2	5,2	199	2,3	2,3	44,4	5 380	2,1
TaYS	12 989	20,3	3 884	29,9	30,0	822	6,3	6,4	396	3,0	3,1	48,2	8 080	2,1
KYS	8 888	13,9	2 681	30,2	30,4	652	7,3	7,4	280	3,2	3,2	42,9	5 911	2,2
OYS	8 409	13,1	2 419	28,8	29,1	642	7,6	7,8	306	3,6	3,7	47,7	4 882	2,0
Ei tietoa	213	0,3	19	8,9	8,7	4	1,9	2,2	2	0,9	1,0	50,0	38	2,0
Sairaanhoitopiiri														
Helsinki, Uusimaa	21 548	33,6	6 692	31,1	30,7	1 216	5,6	5,6	534	2,5	2,4	43,9	14 918	2,2
Varsinais-Suomi	5 684	8,9	1 657	29,2	29,3	299	5,3	5,3	133	2,3	2,4	44,5	3 491	2,1

Satakunta	2 561	4,0	749	29,2	29,4	122	4,8	4,8	56	2,2	2,2	45,9	1 662	2,2
Kanta-Häme	1 972	3,1	616	31,2	31,1	133	6,7	6,8	74	3,8	3,8	55,6	1 382	2,2
Pirkanmaa	5 244	8,2	1 563	29,8	29,8	338	6,4	6,5	155	3,0	3,0	45,9	3 340	2,1
Päijät-Häme	2 536	4,0	753	29,7	29,8	147	5,8	5,9	67	2,6	2,7	45,6	1 514	2,0
Kymenlaakso	1 972	3,1	598	30,3	30,4	109	5,5	5,6	52	2,6	2,7	47,7	1 355	2,3
Etelä-Karjala	1 415	2,2	386	27,3	27,0	92	6,5	6,4	36	2,5	2,4	39,1	818	2,1
Etelä-Savo	965	1,5	276	28,6	28,9	63	6,5	6,7	23	2,4	2,4	36,5	587	2,1
Itä-Savo	590	0,9	171	29,0	29,0	37	6,3	6,2	13	2,2	2,3	35,1	325	1,9
Pohjois-Karjala	1 809	2,8	498	27,5	27,9	139	7,7	7,9	57	3,2	3,3	41	1 061	2,1
Pohjois-Savo	2 700	4,2	930	34,4	34,6	207	7,7	7,7	104	3,9	3,9	50,2	2 012	2,2
Keski-Suomi	2 824	4,4	806	28,5	28,8	206	7,3	7,4	83	2,9	3,0	40,3	1 926	2,4
Etelä-Pohjanmaa	1 568	2,4	514	32,8	33,5	106	6,8	6,9	59	3,8	3,8	55,7	1 043	2,0
Vaasa	1 669	2,6	438	26,2	26,3	98	5,9	5,9	41	2,5	2,5	41,8	801	1,8
Keski-Pohjanmaa	642	1,0	178	27,7	28,5	38	5,9	6,2	18	2,8	3,0	47,4	360	2,0
Pohjois-Pohjanmaa	4 049	6,3	1 212	29,9	30,2	327	8,1	8,2	162	4,0	4,1	49,5	2 498	2,1
Kainuu	736	1,1	229	31,1	31,2	56	7,6	7,7	22	3,0	3,1	39,3	466	2,0
Länsi-Pohja	1 025	1,6	239	23,3	23,8	67	6,5	6,7	29	2,8	3,0	43,3	498	2,1
Lappi	1 957	3,1	561	28,7	28,7	154	7,9	7,8	75	3,8	3,8	48,7	1 060	1,9
Ahvenanmaa	377	0,6	103	27,3	27,2	27	7,2	7,1	10	2,7	2,6	37	227	2,2
Ei tietoa	216	0,3	22	10,2	10,2	4	1,9	2,1	2	0,9	1,0	50	41	1,9
Sosioekonominen asema														
Ylempi toimihlö	3 829	6,0	1 254	32,8		231	6,0		112	2,9		48,5	2 684	2,1
Alempi toimihlö	14 686	22,9	4 893	33,3		1 044	7,1		514	3,5		49,2	10 717	2,2
Työntekijä	9 697	15,1	3 055	31,5		569	5,9		252	2,6		44,3	6 816	2,2
Muu	22 109	34,5	6 002	27,1		1 254	5,7		539	2,4		43	12 498	2,1
Ei tietoa	13 738	21,4	3 987	29,0		887	6,5		388	2,8		43,7	8 670	2,2

¹ Ikävakiointu osuus. Suora ikävakiointi, vakioväestö: keskeytykset Suomessa vuosien 1996–2001 välisenä aikana.

TAULUKKO 10. Lääkkeiden käyttö keskeytetyn raskauden (n = 64 059) eri vaiheissa. Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Raskauden vaihe	Lääkkeitä ostaneet		Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet (n = 20 601)			Lääkeostot	
	n	%	n	%	% ¹	n	ostajaa kohti
1 kuukausi ennen	8 282	12,9	803	1,3	20,2	13 775	1,7
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	18 817	29,4	1 796	2,8	45,1	40 450	2,1
1. raskauskolmannes	14 325	22,4	1 371	2,1	34,4	26 675	1,9
2. raskauskolmannes	635	16,1	49	1,2	1,2	935	1,5
3. raskauskolmannes	14 747	23,0	1 388	2,2	34,8	27 610	1,9
1.–3. raskauskolmannes	14 747	23,0	1 388	2,2	34,8	27 610	1,9
1 kuukausi ennen ja/tai 1.–3. raskauskolmannes	19 191	30,0	1 805	2,8	45,3	41 385	2,2

¹ Erityiskorvaukseen oikeutetuista.

Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa

Naisista, joiden raskaus keskeytettiin, kaikkiaan 30,0 prosenttia hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (taulukko 10). Raskauden 1. kolmanneksen aikana lääkkeitä osti 22,4 prosenttia naisista, mikä on yhtä suuri osuus kuin synnyttäneillä naisilla. Lähes 4 000 naisella raskaus keskeytettiin vasta 2. raskauskolmanneksen aikana.

Käytetyt lääkkeet

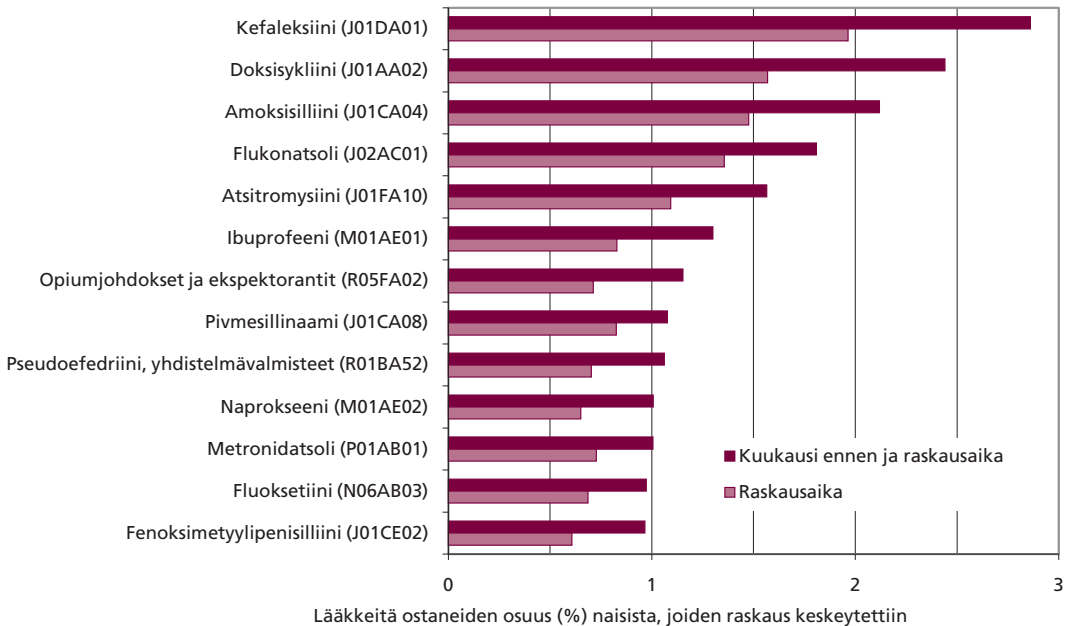
Käytetyimmät lääkeryhmät

Keskeytetyissä raskauksissa yleisimmin käytettyjä lääkeryhmiä olivat systeemisesti vaikuttavat infektio lääkkeet, hengityselinten sairauksien lääkkeet, hermostoon vaikuttavat lääkkeet sekä tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeet. Systeemisiä bakteerilääkkeitä hankki raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana 13,3 prosenttia naisista, ja näiden ostojen osuus oli viidennes kaikista lääkeostoista (taulukko 11). Yleisimmin hankitut lääkeaineet naisilla, joiden raskaus keskeytettiin, olivat kefaleksiini, doksisykliini ja amoksisilliini (kuvio 9). Bakteerilääkkeiden jälkeen seuraavaksi yleisimmin ostettiin tulehduskipu- ja reumalääkkeitä. Naisilla, joiden raskaus keskeytettiin, psyykenlääkkeiden käyttö oli yleisempää kuin synnyttäneillä. Raskauden aikana ostetut lääkkeet eivät juurikaan eronneet raskautta edeltävän kuukauden aikana ostetuista lääkkeistä.

TAULUKKO 11. Yleisimmin käytetyt lääkeryhmät raskauden keskeyttämisissä (n = 64 059) (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Lääkeryhmät	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet		Lääkeostot (n = 41 385)	
		n	%	n	% ¹
Systemiset bakteerilääkkeet	J01	8 540	13,3	10 393	25,1
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	2 813	4,4	3 182	7,7
Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet	N06	1 885	2,9	3 276	7,9
Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet	R05	1 562	2,4	1 674	4,0
Sukupuolihormonit ja genitaali-järjestelmään vaikuttavat aineet	G03	1 438	2,2	1 691	4,1
Systemiset sienilääkkeet	J02	1 374	2,1	1 537	3,7
Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet	N05	1 363	2,1	3 158	7,6
Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet	R01	1 356	2,1	1 637	4,0

¹ Kaikista ostoista.



KUVIO 9. Yleisimmin hankitut lääkeaineet tai lääkeaineyhdistelmät raskauden keskeyttämisissä (n=64 059). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Noin puolet korvattuja lääkkeitä ostaneista naisista, joiden raskaus keskeytettiin, hankki systeemisesti vaikuttavia infektiolääkkeitä. Hengityselinten sairauksien lääkkeitä hankki useampi kuin joka viides lääkkeitä ostaneista ja hermostoon vaikuttavia lääkkeitä sekä tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeitä noin joka kuu-des. Lääkeryhmien yhteiskäyttöä tarkasteltaessa voidaan huomata, että esimerkiksi lähes joka kolmas sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä ostaneista osti myös hermostoon vaikuttavia lääkkeitä. Lähes puolet silmä- ja korvatautien lääkkeitä ostaneista oli ostanut myös hengityselinten sairauksien lääkkeitä.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa raskauden keskeyttämisen määrään keskeyttämivuoden mukaan, lääkkeitä hankkineiden osuus väheni 31,7 prosentista 28,3 prosenttiin vuosina 1996–2001. Kuten synnyttäneilläkin, yleisimmin hankituista korvatuista lääkkeitä gynekologisten mikrobilääkkeiden, yskänlääkkeiden ja tetrasykliinien käyttö väheni tarkastelujaksolla selvästi (kuvio 10). Tämä johtunee lähinnä valmisteiden siirtymisestä pois korvausjärjestelmän piiristä. Luultavasti tästä syystä myös rauhoittavien lääkkeiden ostot vähenivät lähes puoleen ja metronidatsolin ostot loppuivat lähes kokonaan. Masennuslääkkeitä ostaneiden suhteellinen osuus kasvoi noin puolitoistakertaiseksi vuodesta 1996 vuoteen 2001.

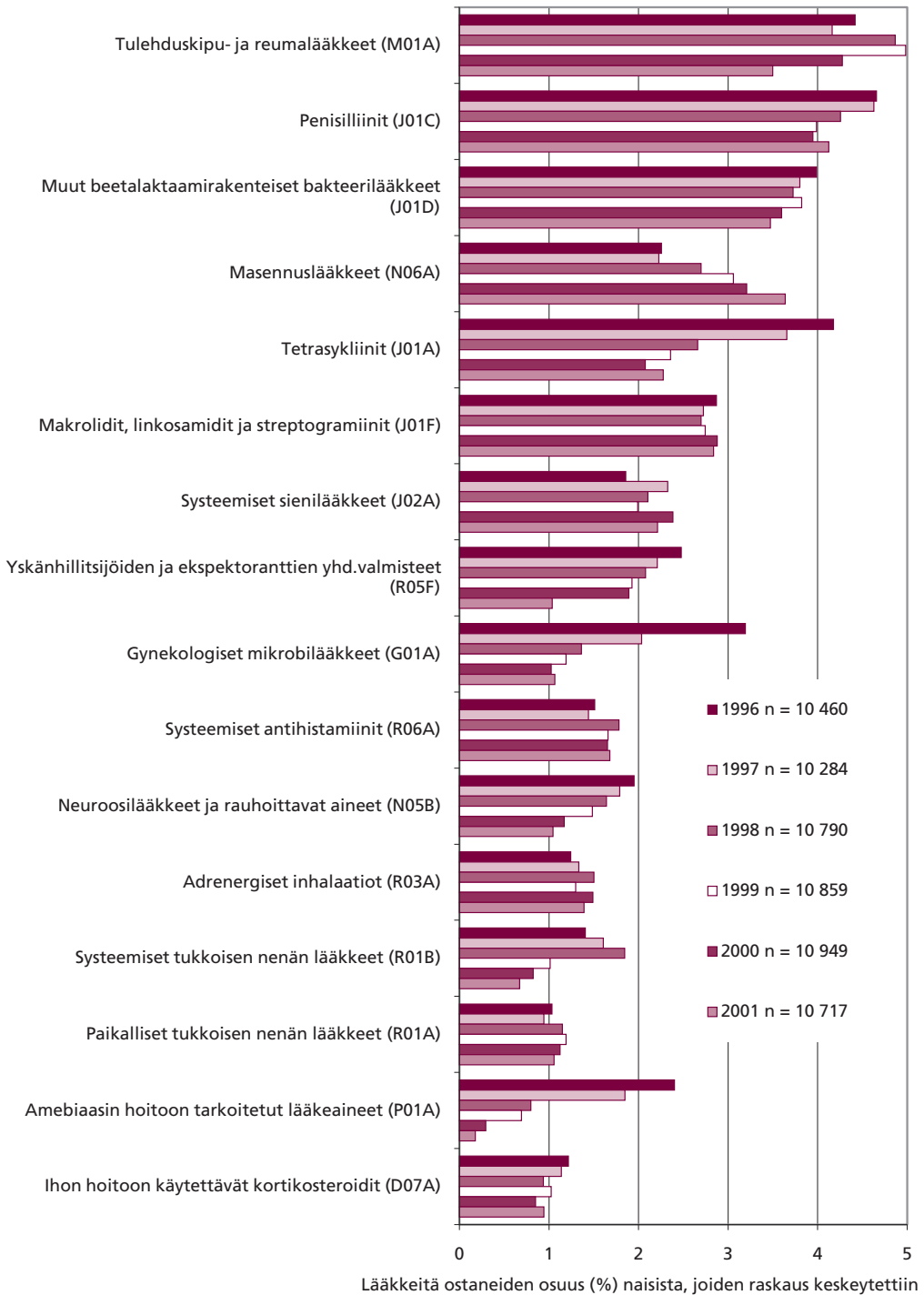
Lääkeaineiden määrä

Yli puolet (53,2 %) lääkkeitä hankkineista naisista, joiden raskaus keskeytettiin, oli ostanut raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta. Useampi kuin joka neljäs naisista oli hankkinut kahta ja noin joka viides sitä useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta. Keskimäärin naiset ostivat 1,9 lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta.

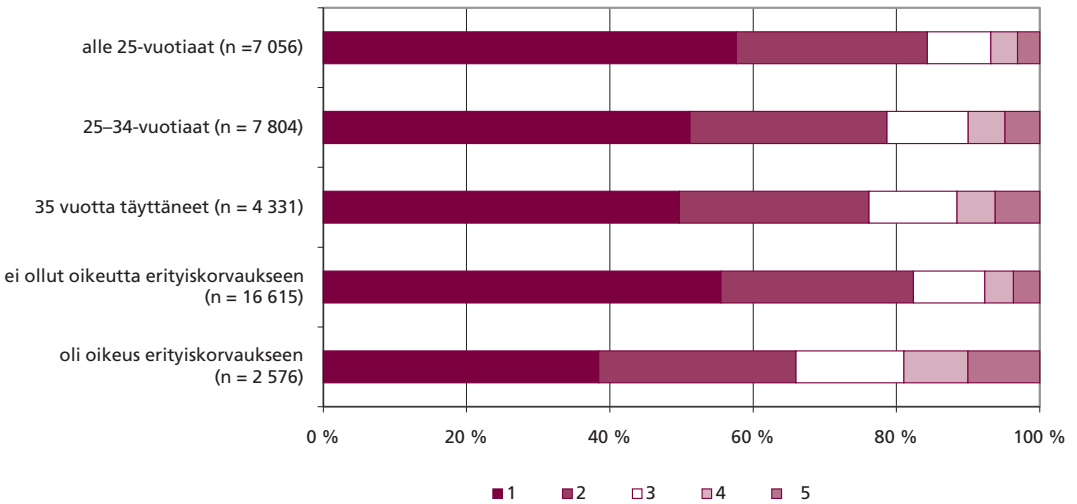
Kuukausi ennen raskautta vähintään kolmea eri lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta hankki 11,6 prosenttia naisista, ja raskauden aikana 15,4 prosenttia naisista. Vuosittain useampien lääkkeiden käyttö raskauden keskeyttämisissä on hie-man vähentynyt. Vuonna 1996 vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmää hankki 49,6 prosenttia naisista ja vuonna 2001 osuus oli 56,4 prosenttia.

Kuten synnyttäneilläkin viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää vanhemmilla ja pitkäaikaissairailla naisilla (kuvio 11, s. 56). Raskausajan lyhydestä johtuen useita lääkeaineita käyttäneiden osuudet olivat keskeyttämisissä kuitenkin synnyttäneitä selvästi pienemmät. Alle 25-vuotiaista lääkkeitä hankkineista 3,1 prosenttia oli käyttänyt viittä tai useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta, ja 35 vuotta täyttäneillä naisilla osuus oli 6,2 prosenttia.

Läkkeitä hankkineista naisista, joilla oli oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi, joka kymmenes oli ostanut raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana vähintään viittä eri lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ja vajaat kaksi viidestä oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkeainetta tai yhdistelmää.



KUVIO 10. Lääkkeitä hankkineiden osuudet yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä raskauden keskeyttämisen vuoden mukaan (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.



KUVIO 11. Lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden lukumäärät eri ikäryhmissä ja erityiskorvausoikeuden mukaan raskauden keskeyttämisissä (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana). Raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Lääkeostojen määrä

Kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana tehtiin keskimäärin 2,2 korvattun reseptilääkkeen ostoa naista kohti (taulukko 9). Raskausajan lyhyden vuoksi keskimääräinen ostojen määrä vaihteli hyvin vähän eri lääkeryhmissä. Psykenlääkkeitä ostettiin keskimäärin 2,3 kertaa ja tulehduskipulääkkeitä 1,1 kertaa.

Lääkkeiden turvallisuus

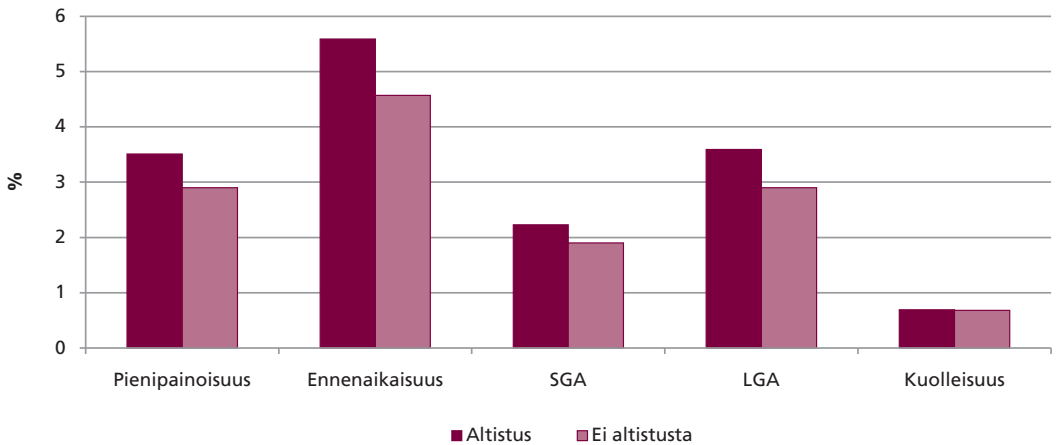
Luokiteltaessa lääkkeet niiden raskauden aikaisen käytön turvallisuuden mukaan vajaan puolessa, 42,5 prosentissa, korvattujen lääkkeiden ostoista valmiste kuului vuoden 1999 luokituksen mukaan *todennäköisesti turvallisten* lääkkeiden ryhmään. *Mahdollisesti haitallisia* lääkkeitä oli jopa 44,7 prosenttia ja *selkeästi haitallisia* 7,3 prosenttia. Osasta valmisteista ei ollut saatavilla luokitusta. Raskauden keskeyttämisissä eri luokkien osuuksissa ei ollut juurikaan eroa kuukausi ennen ja raskausaikana tehtyjen lääkeostojen välillä. Tarkasteltaessa eri keskeyttämisvuosia (1996–2001) todennäköisesti turvallisten lääkkeiden osuus laski 44,8 prosentista 39,2 prosenttiin ja mahdollisesti haitallisten lääkkeiden osuus kasvoi 40,5 prosentista 47,2 prosenttiin. Yleistymisen liittyy todennäköisesti uusien lääkkeiden käyttöönottoon.

Selkeästi haitallisia lääkevalmisteita hankki raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana 4,1 prosenttia naisista ja mahdollisesti haitallisia lääkkeitä 16,5

prosenttia. Lääkkeitä hankkineista selkeästi haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus oli 13,7 prosenttia ja mahdollisesti haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus 54,9 prosenttia.

Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten perinataaliterveys

Raskauden aikana lääkkeelle altistuneilla oli 23 prosenttia korkeampi riski ennenaikaiseen synnytykseen lääkkeitä käyttämättömiin synnyttäjiin nähden (taulukko 12, s. 58, kuvio 12). Vastaavasti lääkkeitä altistuneilla oli 20 prosenttia korkeampi riski pienipainoisuuteen, 17 prosenttia korkeampi riski syntyä raskauden keston nähden pienipainoisena (SGA), 23 prosenttia korkeampi riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA) ja 17 prosenttia korkeampi imeväiskuolleisuuden riski. Kaikki erot olivat tilastollisesti merkitseviä 95 prosentin merkitsevyystasolla, eikä taustatekijöiden vakioiminen muuttanut tuloksia.



KUVIO 12. Perinataaliterveys raskauden aikaisen lääkealtistumisen mukaan, %. Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).

TAULUKKO 12. Perinataaliterveys raskauden aikaisen lääkealtistumisen mukaan. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).

	Lääkealtistuminen		Vakioimaton OR	Vakioitu OR ¹
	Kyllä	Ei		
Raskauden aikana (1.–3. raskauskolmannes)				
< 37 rvk	5,6 %	4,5 %	1,23 (1,19–1,27)	1,24 (1,20–1,27)
< 2 500 g	3,5 %	2,9 %	1,20 (1,16–1,25)	1,20 (1,16–1,25)
SGA	2,2 %	1,9 %	1,17 (1,12–1,23)	1,17 (1,12–1,23)
LGA	3,6 %	2,9 %	1,23 (1,18–1,28)	1,22 (1,17–1,27)
Kuolleisuus	3,4 ‰	3,0 ‰	1,17 (1,03–1,31)	1,17 (1,04–1,32)
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes				
< 37 rvk	6,1 %	4,6 %	1,32 (1,27–1,36)	1,31 (1,27–1,36)
< 2 500 g	3,8 %	2,9 %	1,28 (1,23–1,34)	1,27 (1,22–1,32)
SGA	2,3 %	2,0 %	1,18 (1,12–1,24)	1,16 (1,10–1,22)
LGA	3,6 %	3,1 %	1,18 (1,13–1,23)	1,18 (1,13–1,23)
Kuolleisuus	3,5 ‰	3,1 ‰	1,12 (0,98–1,27)	1,12 (0,98–1,27)
1 kuukausi ennen				
< 37 rvk	6,3 %	4,8 %	1,30 (1,24–1,35)	1,28 (1,23–1,33)
< 2 500 g	4,0 %	3,1 %	1,28 (1,21–1,35)	1,25 (1,19–1,32)
SGA	2,3 %	2,0 %	1,15 (1,08–1,23)	1,11 (1,04–1,19)
LGA	3,5 %	3,2 %	1,08 (1,02–1,14)	1,08 (1,02–1,14)
Kuolleisuus	3,3 ‰	3,2 ‰	1,03 (0,86–1,23)	1,03 (0,87–1,23)
1. raskauskolmannes				
< 37 rvk	6,5 %	4,6 %	1,37 (1,32–1,42)	1,37 (1,32–1,42)
< 2 500 g	4,0 %	3,0 %	1,35 (1,29–1,41)	1,34 (1,28–1,40)
SGA	2,4 %	2,0 %	1,22 (1,16–1,29)	1,20 (1,14–1,27)
LGA	3,8 %	3,1 %	1,25 (1,19–1,30)	1,25 (1,20–1,31)
Kuolleisuus	3,6 ‰	3,1 ‰	1,18 (1,03–1,36)	1,18 (1,03–1,36)
2. raskauskolmannes				
< 37 rvk	6,4 %	4,6 %	1,35 (1,31–1,40)	1,38 (1,33–1,43)
< 2 500 g	4,0 %	3,0 %	1,35 (1,29–1,40)	1,37 (1,32–1,43)
SGA	2,4 %	2,0 %	1,21 (1,15–1,28)	1,24 (1,17–1,31)

	Lääkealtistuminen		Vakioimaton OR	Vakioitu OR ¹
	Kyllä	Ei		
LGA	4,0 %	3,0 %	1,33 (1,28–1,39)	1,32 (1,26–1,37)
Kuolleisuus	3,8 ‰	3,0 ‰	1,27 (1,11–1,46)	1,27 (1,11–1,46)
3. raskauskolmannes				
< 37 rvk	4,8 %	5,1 %	1,02 (0,98–1,06)	1,01 (0,97–1,05)
< 2 500 g	3,1 %	3,2 %	0,94 (0,90–0,99)	0,94 (0,90–0,99)
SGA	2,3 %	2,0 %	1,14 (1,07–1,20)	1,16 (1,10–1,23)
LGA	4,2 %	3,0 %	1,40 (1,34–1,46)	1,38 (1,32–1,44)
Kuolleisuus	2,4 ‰	3,4 ‰	0,72 (0,61–0,85)	0,71 (0,61–0,84)

rvk = raskausviikkoa.

LGA = suuri raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, large-for-gestational age.

SGA = pieni raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, small-for-gestational age.

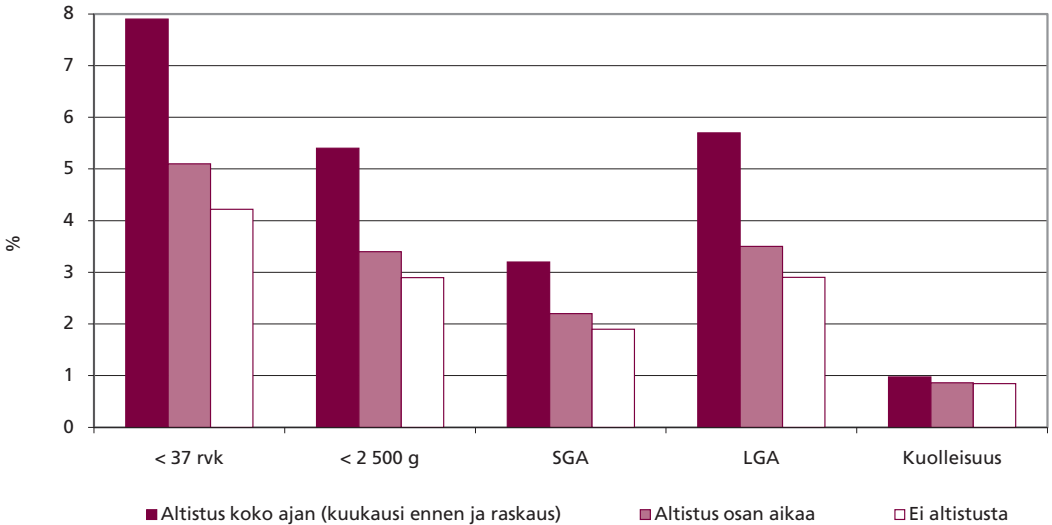
Kuolleisuus = imeväiskuolleisuus (0-364 vrk) tuhatta elävänä syntynyttä kohti.

¹ Vakioitu: synnyttäjän ikä, pariteetti, synnyttäjän asuinkuntaan perustuva yliopistollisten sairaaloiden vastualuejako ja sosioekonominen asema.

Kuukausi ennen raskautta ja kaikkien raskauskolmanneksien aikana synnytykseen saakka lääkkeelle altistuneilla (jatkuva altistuminen) oli enemmän perinataalikauden ongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneille tai niillä, joilla lääkealtistumista ei ollut (kuvio 13, s. 60). Kuolleisuutta lukuun ottamatta perinataaliongelmien riski oli 68–92 prosenttia korkeampi lääkkeille koko raskauden ajan altistuneilla vastasyntyneillä lääkkeitä altistumattomiin nähden. Synnyttäjien taustatekijöiden vakioinnin jälkeen riskit vähenivät, mutta ne olivat jatkuvasti lääkkeille altistuneilla vastasyntyneillä edelleen 56–77 prosenttia korkeammat kuin lääkkeille altistumattomilla. Taustatekijät selittivät siis vajaan viidesosan (16–20 %) ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden sekä raskauden keston suhteutetun pieni- ja suuripainoisuuden riskistä.

Perinataaliongelmien kohonnut riski havaittiin myös niillä vastasyntyneillä, jotka olivat altistuneet vain osan raskausajasta. Kuolleisuutta lukuun ottamatta vakioimattomien lukujen riskit olivat 15–21 prosenttia korkeammat kuin lääkkeille altistumattomilla. Taustatekijöiden vakioimisen jälkeen vastaavat riskit olivat hiukan pienemmät (12–17 %), mutta edelleen tilastollisesti merkitsevät. Myös kuolleisuusriski (17 %) oli tilastollisesti merkitsevästi kohonnut vakioinnin jälkeen. Taustatekijät selittivät 18–30 prosenttia havaituista perinataaliterveyden eroista.

On huomattava, ettei lääkkeen käytön ja vastasyntyneen terveysongelmien välistä syy-yhteyttä useasti voi varmistaa. Terveysongelmat voivat johtua synnyttäjän tai vastasyntyneen perussairaudesta tai muista terveysongelmien ja lääkkeiden käytön yhteisistä riskitekijöistä.



KUVIO 13. Perinataaliterveys raskauden aikaisen lääkealtistumisen keston mukaan, %. Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).

Koko raskauden (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) ja vain loppuraskauden aikaisen lääkealtistumisen vaikutukset perinataaliterveyteen olivat samantyyppiset. Osa loppuraskauden altistumisen eroista ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitseviä, sillä pääsääntöisesti lääkkeiden käyttö väheni raskauden edetessä. Lääkeryhmittäin tarkasteltuna havaittiin raskauden aikaisen (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä seuraavat yhteydet (ks. myös taulukko 13):

- Ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A): Kaksinkertainen riski ennenaikaisuuteen ja 1,4-kertainen pienipainoisuuteen sekä yli kolminkertainen riski raskauden keston suhteutettuun suuripainoisuuteen (vakioidut OR:t 2,19 (95 %:n luottamusväli 2,06–2,33), 1,36 (1,24–1,48) ja 3,30 (3,10–2,52)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna A-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeriikien kohdalla yhteys raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Synnyttäjän perussairaus (diabetes) selittää kohonneen riskin.
- Veritautien lääkkeet (B): Ryhmässä havaittiin vajaat kaksinkertaiset ennenaikaisuuden, pienipainoisuuden ja kuoleman riskit (vakioidut OR:t 1,81 (95 %:n luottamusväli 1,52–2,12), 1,73 (1,40–2,12) ja 1,99 (1,10–3,52)) (taulukko 13). ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna B-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeriikien kohdalla yhteys raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Osa ryhmän lääkkeistä (antitromboottiset lääkkeet, antifibrinolyytit) on käytössä sairauksissa ja tiloissa, joihin sinänsä liittyy sel-

- keä perinataaliongelmien riski. Lisäksi joissain ryhmissä tapausmäärät olivat pieniä.
- Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C): Ryhmässä havaittiin lähes kolminkertainen riski ennenaikaisuuteen ja yli kolminkertaiset riskit pienipainoisuuteen ja raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen sekä noin 50 prosenttia kohonnut kuoleman riski (vakioidut OR:t 2,89 (95 %:n luottamusväli 2,71–3,08), 3,64 (3,39–3,91), 3,23 (2,95–3,54) ja 1,52 (1,12–2,06)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna C-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys raskauden aikaisen (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Osassa tapauksista kohonneet riskit selittyivät todennäköisesti synnyttäjän perussairaudella, joskin osassa lääkkeen vaikutus on voinut olla osatekijä (esim. beeta-salpaajien vaikutus sydämen iskutilavuuteen ja mahdollinen istukkavirtauksen heikentyminen).
 - Ihotautilääkkeet (D): Ainoat tilastollisesti merkitsevästi kohonneet riskit havaittiin kuukausi ennen raskautta ja/tai sen 1. kolmanneksen aikana lääkkeelle altistuneilla vastasyntyneillä, joilla oli hieman kohonnut riski pienipainoisuuteen ja raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen (vakioidut OR:t 1,13 (95 %:n luottamusväli 1,02–1,26) ja 1,24 (1,09–1,41)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Paikallishoidossa lääkeaineelle altistuminen jää vähäiseksi, ja on epätodennäköistä, että paikallisen altistuksen ja haitan välinen yhteys olisi todellinen.
 - Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit (G): Raskauden aikaisessa (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) altistumisessa havaittiin 16–24 prosenttia kohonneet ennenaikaisuuden, pienipainoisuuden ja kuoleman riskit (vakioidut OR:t 1,24 (95 %:n luottamusväli 1,19–1,30), 1,16 (1,10–1,23) ja 1,23 (1,03–1,45)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna G-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla kohonnut riski ennenaikaisuuteen ja pienipainoisuuteen. Tässä ryhmässä äidin sairaus tai tila (synnytyskanavan infektio, hedelmättömyys) on todennäköisempi perussyys todettuihin riskilukuihin kuin lääkitys sinänsä.
 - Systemisesti käytettävät hormonivalmisteet (pl. sukupuolihormonit) (H): Ennenaikaisuuden, pienipainoisuuden sekä raskauden kestoon suhteutetun pieni- ja suuripainoisuuden riskit olivat kohonneet (vakioidut OR:t: 1,95 (1,81–2,12), 1,70 (1,54–1,88), 1,37 (1,20–1,58) ja 1,45 (1,31–1,62)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna H-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä ryhmässä kohonneet riskit selittää todennäköisesti synnyttäjän perussairaus, joskin lääke-

keen vaikutus on voinut olla osatekijä (esimerkiksi raskauden aikainen kortikosteroidien käyttö ja lapsen mahdollisesti kohonnut pienipainaisuuden riski).

- Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet (J): Hieman kohonnut raskauden kestoon suhteutetun suuripainaisuuden riski (vakioitu OR 1,14 (1,09–1,18)) (taulukko 13). Riski oli yhtä suuri raskauden alkua- ja loppuvaiheessa lääkkeelle altistuneilla. Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna J-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Äidin infektio voi sinänsä vaikuttaa riskiin, eikä tulosten pohjalta voida vetää selkeitä johtopäätöksiä.
- Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat (L): Raskauden aikaiseen (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) altistumiseen liittyivät kohonneet riskit ennenaikaisuuteen ja pienipainaisuuteen (vakioidut OR:t: 1,79 (1,50–2,06 ja 1,64 (1,36–1,99)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna L-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys raskauden aikaisen (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä ryhmässä kohonneet riskit selittää osittain synnyttäjän perussairaus.
- Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet (M): Koko raskauden aikaisessa (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) altistumisessa oli noin viidenneksen kohonneet riskit ennenaikaisuuden, pienipainaisuuden ja raskauden kestoon suhteutetun pienipainaisuuden riskit (vakioidut OR:t: 1,20 (1,12–1,28), 1,20 (1,10–1,31) ja 1,22 (1,10–1,36)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna M-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys raskauden aikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Ainakin osa riskeistä selittynee äidin hoitoa vaativan sairauden pohjalta.
- Hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N): Koko raskauden aikaisessa (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) altistumisessa oli kohonnut riski ennenaikaisuuteen, pienipainaisuuteen, raskauden kestoon suhteutettuun pienipainaisuuteen ja kuolemaan (vakioidut OR:t: 1,34 (1,24–1,58), 1,43 (1,31–1,58), 1,25 (1,11–1,42) ja 1,57 (1,19–2,08)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna N-ryhmässä havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä ryhmässä riskin lisäys on voinut johtua sekä lääkityksestä että synnyttäjän perussairaudesta (epilepsia, psyykkiset sairaudet) ja siihen liittyvistä tekijöistä. Esimerkiksi uudet psykoosilääkkeet vaikuttavat sokeriaineenvaihduntaan ja voivat sitä kautta lisätä ainakin suuripainaisuuden riskiä (Newham ym. 2008). Aiemmissä tutkimuksissa on raportoitu depressiolääkkeiden raskauden aikaisen käytön yhteys perinataaliongelmiin, mutta yhteyttä ei ole kuiten-

kaan varmennettu. Äidin perussairaus on todennäköisesti merkittävämpi riskitekijä (Wisner ym. 2009).

- Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet (P): Koko raskauden aikaisessa altistumisessa ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden riskit olivat kohonneet (vakioidut OR:t: 1,44 (1,22–1,70 ja 1,68 (1,38–2,03)) (taulukko 13).
- Hengityselinten sairauksien lääkkeet (R): Koko raskauden aikaisessa altistumisessa oli jonkin verran kohonnut raskauden keston suhteutetun pienipainoisuuden riski (vakioitu OR 1,12 (1,04–1,19)) (taulukko 13). Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Taustalla oli todennäköisesti synnyttäjän perussairaus. Astman huono hoitotasapaino lisää ennenaikaisuuden ja mahdollisesti myös pienipainoisuuden riskiä. Riittäväällä lääkehoidolla aikaansaatu hyvä hoitotasapaino vastaavasti pienentää riskiä (Dombrowski ja Schatz 2008). Joissain havainnoissa tapausmäärät olivat hyvin pieniä.
- Silmä- ja korvatautien lääkkeet (S): Ei tilastollisesti merkitseviä eroja. Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen tasolla tarkasteltuna havaittiin joidenkin lääkeryhmien kohdalla yhteys lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Moneen krooniseen sairauteen (esim. diabetes) liittyy silmämuutoksia, ja havaitut riskit selittyvät perussairaudella.

TAULUKKO 13. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana lääkkeille altistuneiden perinataaliterveys lääkeryhmittäin ATC-1 -tasolla, Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Synnytykset vuosina 1996–2001 (vain yksisikiöiset).

Lääke-ryhmät (ATC-1)	Lääkkeitä käyttäneitä		Altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai sen aikana			
			Lääke + %	Lääke - %	Vakioimaton OR	Vakioitu ¹ OR
A	11 864	Ennenaikaisuus	10,4	5,1	1,94 (1,83–2,06)	2,19 (2,06–2,33)
		Pienipainoisuus	4,5	3,4	1,31 (1,20–1,43)	1,36 (1,24–1,48)
		SGA	2,1	2,1	1,03 (0,91–1,17)	
		LGA	9,8	3	3,07 (2,88–3,27)	3,30 (3,10–3,52)
		Kuolleisuus	0,4	0,3	1,12 (0,82–1,52)	
B	1 725	Ennenaikaisuus	9,1	5,3	1,67 (1,41–1,96)	1,81 (1,52–2,12)
		Pienipainoisuus	5,8	3,4	1,66 (1,35–2,03)	1,73 (1,40–2,12)
		SGA	2,3	2,1	1,10 (0,80–1,51)	
		LGA	3,1	3,2	0,95 (0,72–1,25)	
		Kuolleisuus	0,6	0,3	2,01 (1,11–3,64)	1,99 (1,10–3,62)

Taulukko jatkuu

Lääke-ryhmät (ATC-1)	Lääkkeitä käytäneitä		Altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai sen aikana			
			Lääke + %	Lääke - %	Vakioimaton OR	Vakioitu ¹ OR
C	8 888	Ennenaikaisuus	13,4	5,1	2,44 (2,30–2,60)	2,89 (2,71–3,08)
		Pienipainoisuus	10,8	3,2	3,10 (2,90–3,33)	3,64 (3,39–3,91)
		SGA	6,2	1,9	3,04 (2,78–3,33)	3,23 (2,95–3,54)
		LGA	3,5	3,2	1,07 (0,96–1,21)	
		Kuolleisuus	0,5	0,3	1,58 (1,17–2,13)	1,51 (1,11–2,06)
D	18 906	Ennenaikaisuus	5,2	5,3	0,99 (0,92–1,05)	
		Pienipainoisuus	3,4	3,4	0,99 (0,91–1,07)	
		SGA	2,2	2,1	1,10 (0,99–1,21)	
		LGA	2,9	3,3	0,89 (0,82–0,97)	
		Kuolleisuus	0,3	0,3	0,98 (0,75–1,27)	
G	42 116	Ennenaikaisuus	6,3	5,1	1,22 (1,17–1,27)	1,24 (1,19–1,30)
		Pienipainoisuus	4	3,4	1,17 (1,11–1,24)	1,16 (1,10–1,23)
		SGA	2,2	2	1,06 (0,99–1,14)	
		LGA	3,4	3,2	1,05 (0,99–1,11)	
		Kuolleisuus	0,4	0,3	1,21 (1,02–1,43)	1,23 (1,03–1,45)
H	7 398	Ennenaikaisuus	9,8	5,2	1,81 (1,67–1,95)	1,95 (1,81–2,12)
		Pienipainoisuus	5,8	3,4	1,67 (1,51–1,84)	1,70 (1,54–1,88)
		SGA	2,9	2	1,43 (1,25–1,64)	1,37 (1,20–1,58)
		LGA	4,9	3,2	1,51 (1,36–1,69)	1,45 (1,31–1,62)
		Kuolleisuus	0,4	0,3	1,32 (0,93–1,90)	
J	94 404	Ennenaikaisuus	5,3	5,3	0,99 (0,96–1,03)	
		Pienipainoisuus	3,3	3,5	0,95 (0,91–0,99)	
		SGA	2	2,1	0,96 (0,91–1,02)	
		LGA	3,6	3,1	1,15 (1,11–1,20)	1,14 (1,09–1,18)
		Kuolleisuus	0,3	0,3	1,08 (0,95–1,23)	
L	1 837	Ennenaikaisuus	9,7	5,3	1,77 (1,51–2,06)	1,79 (1,50–2,06)
		Pienipainoisuus	6,3	3,4	1,80 (1,49–2,17)	1,64 (1,36–1,99)
		SGA	3,1	2,1	1,50 (1,15–1,95)	1,17 (0,90–1,52)
		LGA	2,7	3,2	0,85 (0,64–1,12)	
		Kuolleisuus	0,5	0,3	1,54 (0,80–2,98)	
M	14 635	Ennenaikaisuus	6,2	5,3	1,17 (1,09–1,25)	1,20 (1,12–1,28)
		Pienipainoisuus	4	3,4	1,17 (1,07–1,27)	1,20 (1,10–1,31)
		SGA	2,5	2	1,22 (1,09–1,35)	1,22 (1,10–1,36)
		LGA	3,4	3,2	1,06 (0,97–1,16)	
		Kuolleisuus	0,3	0,3	0,99 (0,73–1,33)	

Lääke-ryhmät (ATC-1)	Lääkkeitä käyttäneitä		Altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai sen aikana			
			Lääke + %	Lääke - %	Vakioimaton OR	Vakioitu ¹ OR
N	10 474	Ennenaikaisuus	6,9	5,2	1,30 (1,21–1,41)	1,34 (1,24–1,45)
		Pienipainoisuus	4,8	3,4	1,39 (1,27–1,53)	1,43 (1,31–1,58)
		SGA	2,6	2	1,26 (1,11–1,42)	1,25 (1,11–1,42)
		LGA	3,7	3,2	1,13 (1,02–1,25)	1,08 (0,97–1,20)
		Kuolleisuus	0,5	0,3	1,59 (1,20–2,10)	1,57 (1,19–2,08)
P	2 148	Ennenaikaisuus	7,3	5,3	1,35 (1,15–1,59)	1,44 (1,22–1,70)
		Pienipainoisuus	5,4	3,4	1,55 (1,28–1,87)	1,68 (1,38–2,03)
		SGA	2,1	2,1	1,04 (0,78–1,39)	
		LGA	2,9	3,2	0,90 (0,69–1,15)	
		Kuolleisuus	0,6	0,3	1,76 (0,99–3,11)	
R	44837	Ennenaikaisuus	5,4	5,3	1,03 (0,99–1,08)	
		Pienipainoisuus	3,5	3,4	1,03 (0,98–1,09)	
		SGA	2,3	2	1,11 (1,04–1,19)	1,12 (1,04–1,19)
		LGA	3,4	3,2	1,04 (0,99–1,10)	
		Kuolleisuus	0,3	0,3	1,02 (0,85–1,21)	
S	7021	Ennenaikaisuus	4,6	5,3	0,87 (0,78–0,98)	
		Pienipainoisuus	3	3,4	0,87 (0,76–1,00)	
		SGA	1,9	2,1	0,94 (0,79–1,12)	
		LGA	2,9	3,2	0,90 (0,78–1,04)	
		Kuolleisuus	0,2	0,3	0,71 (0,43–1,17)	
V	16	Ennenaikaisuus	12,5	5,3	2,21 (0,51–9,53)	
		Pienipainoisuus	6,3	3,4	1,77 (0,24–13,31)	
		SGA	6,3	2,1	2,92 (0,39–21,92)	
		LGA	-	3,2		
		Kuolleisuus	6,3	0,3	18,56 2,47–139,60)	< 50

Ennenaikaisuus = ennen 37 raskausviikkoa.

Pienipainoisuus = alle 2 500 grammaa.

LGA = uuri raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino, large-for-gestational age.

SGA = pieni raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino, small-for-gestational age.

Kuolleisuus = kuolleena syntyminen ja imeväiskuolleisuus (0–364 vrk).

1 Vakioitu: synnyttäjän ikä, pariteetti, synnyttäjän asuinuntaan perustuva yliopistollisten sairaaloiden vastualuejako ja sosioekonominen asema.

Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat

Epämuodostumatarkasteluissa epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana Kelan korvaamia lääkkeitä käyttäneiden naisten elävänä tai kuolleenä syntyneillä lapsilla tai vaikean epämuodostuman tai sairauden vuoksi keskeytetyissä raskauksissa. Tarkastelut tehtiin myös pelkästään raskauden 1. kolmanneksen ajalta. Nämä tulokset eivät kuitenkaan eronneet merkittävästi tässä tutkimuksessa muutoin käytetystä tarkastelujaksosta eikä niitä raportoida. Epämuodostumatarkasteluissa eri potentiaalisten sekoittavien tekijöiden suhteen vakioimattomat ja vakioidut tulokset eivät merkittävästi eronneet toisistaan.

Epämuodostumat lääkkeille altistuneilla

Mille tahansa Kelan korvaamalle lääkkeelle tai lääkkeille raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana altistuneilla lapsilla tai sikiöillä riski merkittäviin epämuodostumiin oli hieman kohonnut (vakioitu OR 1,13 (1,09–1,18)) (taulukko 14). Taulukossa ja kuviossa 14 (s. 68) esitetään mille tahansa Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneiden riski (OR, 95 %:n luottamusväli) merkittävään epämuodostumaan diagnoosiryhmittäin (ICD-9, liite 4) suhteessa lääkkeelle altistumattomiin lapsiin tai sikiöihin. Tarkasteltaessa epämuodostumariskiä ICD-9-diagnoosiryhmittäistä luokittelua laajempina kokonaisuuksina (yhdistetyt ICD-9-diagnoosiryhmät, liite 4), mille tahansa Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneilla oli pieni riskin kohoama epämuodostumiin kaikissa diagnoosiryhmissä.

TAULUKKO 14. Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneet (n = 103 033) ja altistumattomat (n = 245 956) lapset tai sikiöt. Epämuodostumatapauksien lukumäärä (n) ja kokonaisesiintyvyys (1/10 000 syntynyttä lasta) diagnoosiryhmittäin sekä altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

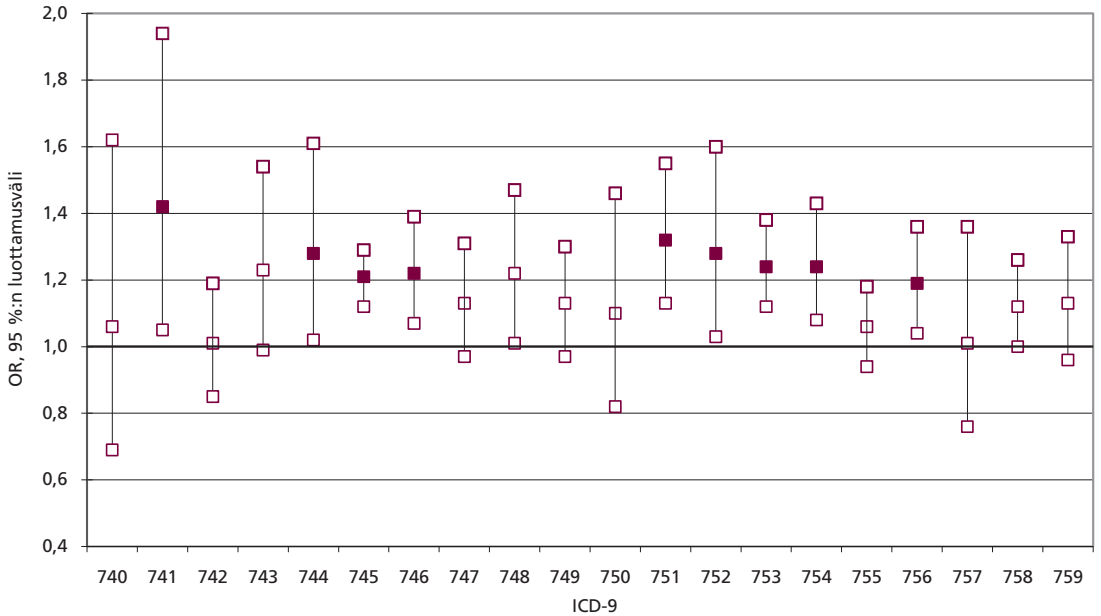
	Lääkkeelle altistuneet lapset tai sikiöt		Lääkkeelle altistumattomat lapset tai sikiöt		Vakioimaton OR (95% CI)	Vakioitu ¹ OR (95% CI)
	Vähintään 1 epämuodostuma		Vähintään 1 epämuodostuma			
	n	1/10 000	n	1/10 000		
Jokin merkittävä epämuodostuma	3 815	370,3	7 964	323,8	1,13 (1,10–1,19)	1,13 (1,09–1,18)
ICD-9 -diagnoosiryhmät						
740	37	3,6	80	3,3	1,10 (0,75–1,63)	1,06 (0,69–1,62)
741	65	6,3	109	4,4	1,42 (1,05–1,94)	1,37 (1,00–1,89)
742	196	19,0	464	18,9	1,01 (0,85–1,19)	1,03 (0,87–1,22)
743	122	11,8	236	9,6	1,23 (0,99–1,54)	1,24 (1,00–1,55)
744	115	11,2	214	8,7	1,28 (1,02–1,61)	1,30 (1,03–1,63)
745	1 137	110,4	2 257	91,8	1,21 (1,12–1,29)	1,18 (1,10–1,27)
746	330	32,0	648	26,3	1,22 (1,07–1,39)	1,22 (1,06–1,39)
747	240	23,3	509	20,7	1,13 (0,97–1,31)	1,10 (0,95–1,29)
748	159	15,4	312	12,7	1,22 (1,01–1,47)	1,20 (0,99–1,46)
749	267	25,9	566	23,0	1,13 (0,97–1,30)	1,14 (0,98–1,32)
750	68	6,6	148	6,0	1,10 (0,82–1,46)	1,03 (0,77–1,38)
751	247	24,0	446	18,1	1,32 (1,13–1,55)	1,28 (1,10–1,50)
752	122	11,8	227	9,2	1,28 (1,03–1,60)	1,25 (1,00–1,56)
753	503	48,8	968	39,4	1,24 (1,12–1,38)	1,23 (1,10–1,37)
754	300	29,1	578	23,5	1,24 (1,08–1,43)	1,19 (1,04–1,37)
755	429	41,6	971	39,5	1,06 (0,94–1,18)	1,05 (0,93–1,18)
756	336	32,6	674	27,4	1,19 (1,04–1,36)	1,19 (1,04–1,36)
757	65	6,3	153	6,2	1,01 (0,76–1,36)	1,00 (0,75–1,34)
758	435	42,2	928	37,7	1,12 (1,00–1,26)	1,00 (0,89–1,12)
759	210	20,4	444	18,1	1,13 (0,96–1,33)	1,11 (0,94–1,31)

Altistuneet: synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen on ostanut ainakin yhtä Kelan korvaamaa lääkettä raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana.

Altistumattomat: synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen ei ole ostanut mitään Kelan korvaamaa lääkettä raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana.

Kukin tapaus esiintyy diagnoosiryhmässä tai yhdistetyssä diagnoosiryhmässä vain kerran. Sama tapaus voi olla useammassa eri diagnoosiryhmässä.

¹ Vakioitu: synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä synnytyks- tai keskeyttämispäivänä, pariteetti, raskauden aikainen tupakointi.



KUVIO 14. Merkittävät epämuodostumat. Syntyneet lapset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996-2001. Mille tahansa Kelan korvaamalle lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien lasten tai sikiöiden välinen vertailu ICD-9 -diagnosiryhmittäin (liite 4) (vakioitu OR, 95%:n luottamusväli).

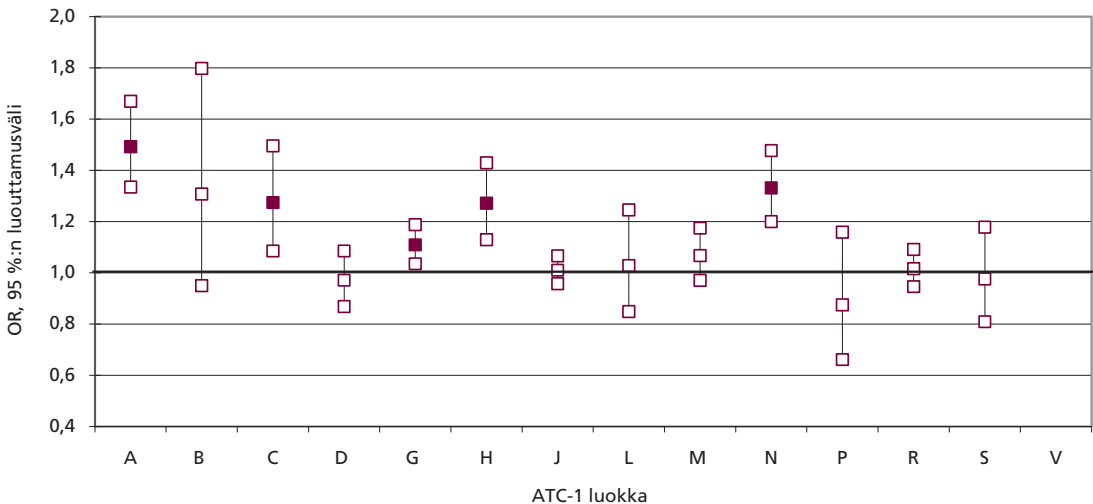
Epämuodostumariski ja tarkemmin seurattavat epämuodostumat

Epämuodostumarekisterissä seurataan tarkemmin eräitä epämuodostumia (liite 5), joista mille tahansa lääkkeelle raskauden 1. kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana altistuneilla lapsilla tai sikiöillä havaittiin kohonnut riski seuraaviin epämuodostumiin (vakioitu OR (95 %:n luottamusväli)): avoin selkärantaalkio (vakioitu OR 1,48 (1,08–2,03)), suurten suonten transpositio (TGA) (vakioitu OR 1,52 (1,10–2,12)), suulakihalkio (CP) (vakioitu OR 1,25 (1,03–1,52)), anorektaaliumpeuma tai -ahtauma (vakioitu OR 1,54 (1,15–2,06)) ja raajapuuttuma (vakioitu OR 1,58 (1,21–2,05)). Selvästi kohonnut riski oli virtsarakon ekstrofiiaan (vakioitu OR 2,53 (1,02–6,25)).

Lääkealtistuminen ATC-1 -pääluokittain ja epämuodostumat

Lääkeryhmittäin ATC-1 -tasolla tarkasteltuna merkittävien epämuodostumien riski oli kohonnut seuraavissa lääkerühmissä: ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A) (vakioitu OR 1,49 (1,33–1,67)), veritautien lääkkeet (B) (vakioitu OR 1,31 (0,95–1,80)), sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C) (vakioitu OR 1,27 (1,09–1,50)), sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet (G) (vakioitu OR 1,11 (1,04–1,19)), systeemisesti käytettävät hormoni- valmisteen, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja ja insuliineja (H) (vakioitu OR 1,27 (1,13–1,43)) ja hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N) (vakioitu OR 1,33 (1,20–1,48)).

Lääkeryhmien (ATC-1) lukumäärän lisääntyessä epämuodostumariski kasvoi suhteessa lääkkeelle altistumattomiin (1 lääke vakioimaton OR 1,10 (1,05–1,16)); 2 lääkettä vakioimaton OR 1,21 (1,14–1,29); kolme tai useampi lääke vakioimaton OR 1,29 (1,17–1,43). Riski kasvoi samalla tavoin tarkasteltaessa lukumääriä ATC-3 -tasoilla. Yksityiskohtaisemmalla ATC-3 -lääkeluokituksen ja ICD-9 -diagnoosiryhmittäisen luokittelun tasoilla tarkasteltuna havaittiin joidenkin lääkerühmien kohdalla yhteys lääkealtistumisen ja epämuodostumariskin välillä. Näissä tuloksissa aineistosta nousivat esiin kirjallisuudessa jo aiemmin kuvatut syy-yhteydet pitkäaikaissairauksien (esimerkiksi epilepsia, diabetes), muiden sairauksien tai tilojen (esimerkiksi hedelmättömyys), sekä näihin liittyvien lääkitysten ja epämuodostumariskin välillä. Osa havainnoista perustui pieniin tapausmääriin.



KUVIO 15. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1 -tasolla. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001.

Tarkasteluja ei tässä tutkimuksessa tehty systemaattisesti ATC-3 tai ATC-5 -tasolla ICD-9 -diagnoosiryhmittäin, yhdistettyjen ICD-9 -diagnoosiryhmien mukaan tai tarkemmin seurattavien epämuodostumien mukaan, koska useimpien lääkeryhmien kohdalla lääkkeelle altistuneiden ja/tai epämuodostumatapausten tai epämuodostumien lukumäärä oli riittämätön tilastolliseen tarkasteluun. Tämän tutkimuksen löydöksiä tullaan selvittämään tarkemmin ATC-3 tai ATC-5 -tasolla tarkempien diagnoositietojen ja suuremman tutkimusaineiston avulla.

Sikiölle haitalliseksi luokiteltujen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat

Lääkkeiden raskauden aikaista käyttöä koskevan turvaluokituksen (liite 3) mukaisessa tarkastelussa havaittiin, että selvästi tai mahdollisesti haitallisille lääkkeille altistuneilla oli vähän koholla oleva riski merkittäviin epämuodostumiin suhteessa näille lääkkeille altistumattomiin (vakioitu OR 1,12 (1,07–1,18)). Kun altistuminen rajattiin vain selkeästi haitallisiin lääkkeisiin, riski merkittäviin epämuodostumiin oli hieman korkeampi (vakioitu OR 1,21 (1,12–1,32)).

Pitkäaikainen sairaus ja epämuodostumat

Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavaa sairautta sairastavien synnyttäjiä tai raskauden keskeyttäneiden naisten lapsilla tai sikiöillä oli hieman korkeampi riski merkittäviin epämuodostumiin suhteessa näitä sairauksia sairastamattomien naisten lapsiin tai sikiöihin (vakioitu OR 1,31 (1,22–1,40)). Taulukossa 15 esitetään epämuodostumariskit sairauksittain. Epilepsian vuoksi erityiskorvattavuuden saaneita tarkasteltiin myös yhdistämällä kaikki epilepsian vuoksi erityiskorvattavat lääkehoidot (Kelan koodit 111, 181, 182, 183). Näille lääkkeille altistuneiden lasten tai sikiöiden riski merkittävään epämuodostumaan oli kohonnut suhteessa epilepsiaa sairastavien lääkitemättömien naisten lapsiin tai sikiöihin (vakioitu OR 1,63 (1,13–2,36)) ja epilepsiaa sairastamattomien lapsiin tai sikiöihin (vakioitu OR 2,11 (1,68–2,64)).

TAULUKKO 15. Synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaiselle sairaudelle altistuneiden ja altistumattomien lasten tai sikiöiden välinen vertailu (OR, 95%:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Synnytykset ja raskauden keskeyttämiset vuosina 1996–2001. Lääkkeiden käyttöä ei ole otettu huomioon analyseissä.

Synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikainen sairaus	Kelan koodi	n	Vakioimaton OR (95% CI)	Vakioitu ¹ OR (95% CI)
Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta	101	39	2,39 (0,74–7,76)	2,28 (0,70–7,41)
Vesitystauti	102	23	4,30 (1,28–14,46)	4,03 (1,20–13,56)
Diabetes	103	1 531	2,81 (2,36–3,36)	2,82 (2,37–3,37)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	104	2 639	1,27 (1,05–1,54)	1,20 (0,99–1,45)
Lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoiminta	105	21	1,43 (0,19–10,67)	1,43 (0,19–10,67)
Lisäkilpirauhasten vajaatoiminta	106	46	1,30 (0,32–5,37)	1,23 (0,30–5,09)
Pernisiöösi anemia ja muut B12-vitamiinin imeytymishäiriöt	107	110	1,95 (0,91–4,19)	1,71 (0,80–3,68)
Myasthenia Gravis	108	60	3,18 (1,37–7,40)	3,06 (1,32–7,12)
MS-tauti	109	50	2,50 (0,90–6,93)	2,32 (0,84–6,44)
Parkinsonin tauti	110	8	9,62 (1,95–47,53)	8,18 (1,65–40,49)
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat	111	2 358	1,71 (1,43–2,04)	1,72 (1,44–2,05)
Psykoosit	112	781	1,18 (0,83–1,70)	1,09 (0,76–1,56)
Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt	113	19	1,60 (0,22–11,92)	1,39 (0,19–10,41)
Glaukooma	114	96	4,49 (2,50–8,06)	4,07 (2,27–7,31)
Rintasyöpä	115	10	7,19 (1,53–33,78)	6,33 (1,34–29,81)
Leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydintaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit	117	151	0,98 (0,40–2,39)	0,96 (0,39–2,33)
Trigemini- tai glossofaryngikusneuralgia	119	19	1,60 (0,22–11,92)	1,51 (0,20–11,30)
Gammaglobuliinin puutostila	120	7	– (–)	– (–)
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	121	203	2,46 (1,48–4,10)	2,13 (1,28–3,56)
Aplastinen anemia	122	5	– (–)	– (–)
D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt	123	30	4,41 (1,54–12,64)	4,03 (1,40–11,61)
Synnynnäiset aineenvaihdintahäiriöt	124	3	– (–)	– (–)
Krooniset hyttymishäiriöt	126	43	– (–)	– (–)
Elinsiirron ja kudossiirron jälkitila	127	32	2,99 (0,92–9,78)	2,76 (0,84–9,04)
Gynekologiset syövät	128	7	– (–)	– (–)
Itsenäinen verihiihtaleiden tai granulosyyttien niukkuus	129	29	1,00 (0,13–7,50)	1,02 (0,14–7,48)
Pahanlaatuiset kasvaimet, joita ei ole valtioneuvoston asetuksessa erikseen mainittu	130	37	1,65 (0,40–6,82)	1,62 (0,39–6,72)
Sarkoidoosi	132	36	– (–)	– (–)

Taulukko jatkuu

Synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikainen sairaus	Kelan koodi	n	Vakioimaton OR (95% CI)	Vakioitu ¹ OR (95% CI)
Vaikea haiman krooninen vajaatoiminta	133	4	– (–)	– (–)
Yleinen erythrodermia	134	12	2,61 (0,34–20,17)	2,61 (0,34–20,20)
Dialyysihoitoa edellyttävä uremia	137	10	3,23 (0,42–25,18)	2,77 (0,35–21,92)
Munuaisten vajaatiomintaan liittyvä vaikea anemia	138	10	3,23 (0,42–25,18)	3,16 (0,41–24,64)
Melanooma ja munuaissyöpä: Interferoni alfa	180	1	– (–)	– (–)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: vigabatriini	181	35	4,79 (1,86–12,34)	4,29 (1,65–11,14)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: gabapentiini ja tiagabiini	182	11	6,38 (1,38–29,50)	6,06 (1,30–28,24)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: lamotrigiini ja topiramaatti	183	52	3,75 (1,60–8,77)	3,80 (1,62–8,92)
Vaikeahoitoinen psykoosi	188	9	– (–)	– (–)
Krooninen sydämen vajaatoiminta	201	122	2,28 (1,16–4,50)	2,38 (1,21–4,69)
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat	202	1 763	1,46 (1,17–1,81)	1,40 (1,13–1,75)
Krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	203	9 090	1,03 (0,92–1,15)	1,04 (0,93–1,16)
Krooninen verenpainetauti	205	1 410	1,57 (1,24–1,98)	1,40 (1,10–1,77)
Krooninen sepelvaltimotauti	206	10	– (–)	– (–)
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	207	115	1,03 (0,38–2,80)	1,00 (0,37–2,71)
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin-tauti	208	1 224	1,04 (0,77–1,42)	1,00 (0,74–1,36)
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt	211	122	0,97 (0,36–2,63)	0,94 (0,35–2,55)
Kihti	212	7	– (–)	– (–)
Kasvuhormoni	301	2	– (–)	– (–)
Interferoni beeta ja muut merkittävät ja kalliit MS-taudin hoidossa käytettävät lääkkeet	303	19	– (–)	– (–)
Naltreksoni	309	4	– (–)	– (–)
Orlistaatti, sibutramiini ja muut merkittävät ja kalliit liikalihavuuden hoidossa käytettävät lääkkeet	310	4	– (–)	– (–)
Synnynnäiset aineenvaihdunnan häiriöt	503	5	– (–)	– (–)
Ravintoaineiden, lähinnä rasvojen, vaikeat imeytymishäiriöt	601	10	– (–)	– (–)
Mikä tahansa yllä olevista sairauksista		21 098	1,34 (1,25–1,43)	1,31 (1,22–1,40)

Vakioitu: synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä ja pariteetti.

5 POHDINTA

Lääke ja raskaus -pilottihankkeen aineiston avulla saatiin tietosuojaa vaarantamatta ja kohtuullisin resurssein merkittävää ja kattavaa väestötasoisista perustietoa raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja mahdollisista haittavaiikutuksista.

Kattavuudestaan ja luotettavuudestaan huolimatta kansallisiin terveysrekistereihin pohjautuvassa aineistossa on joitakin virhelähteitä, jotka on huomioitava tulosten tulkinnassa. Osalla synnyttäjistä ei ole täydellistä henkilötunnusta esimerkiksi hiljattaisen maahanmuuton tai väliaikaisen maassa asumisen vuoksi, eikä heidän osaltaan raskauden aikaisesta lääkealtistumisesta saada tietoja. Myös Suomeen takaisin muuttaneiden osalta tiedot ovat puutteellisia, mikäli he eivät ole olleet suomalaisen sosiaaliturvan piirissä koko raskauden ajan.

Tieto lääkealtistumisesta perustuu Kelan sairausvakuutuslain perusteella myöntämään korvaukseen. Aineiston perusteella ei saada varmaa tietoa, onko määrättyä ja ostettua reseptilääkettä todella käytetty raskauden aikana. Myös käytön tarkka ajankohta jää epäselväksi. Aiemman tutkimustiedon mukaan erityisesti pitkäaikaissairaat käyttävät heille määrätty lääkkeet myös raskauden aikana (Olesen ym. 2001).

Pilottiaineistosta puuttuvat myös sairausvakuutuskorvausten ulkopuolelle jäävät reseptiläkkeet (kuten rokotteet ja tarkastelujakson aikana voimassa ollut potilaan kiinteää ostokertakohtaista omavastuusuutta (50 mk eli 8,41 €) edullisemmat lääkeostot), itsehoitovalmisteet ja mahdollisen raskauden aikaisen sairaalahoidon aikana käytetyt lääkkeet. Myös lääkeostot, joista korvaus on haettu Kelan toimistosta tai työpaikkakassasta, puuttuvat aineistosta. Sairaalahoidon yhteydessä saadut lääkehoidot eivät kirjaudu Kelan rekisteriin. On myös reseptilääkkeitä, jotka avohoidossakaan eivät kuulu korvausten piiriin. Tällaisia ovat muun muassa unilääkkeiden pienimmät pakkaukset, ehkäisytabletit ja monet silmäläkkeet.

Kelan reseptirekisteri sisälsi vuosien 1998–2001 välisenä aikana 97 prosenttia kaikista korvatuista resepteistä. Apteekeista toimitetuista kaikista resepteistä vuosina 1996–2001 korvattujen reseptien osuus vaihteli 71–76 prosentin välillä. Huomioitavaa on myös, että joidenkin lääkkeiden korvattavuus on voinut muuttua tarkastelujakson aikana. Esimerkiksi lääkkeen vähentyneenä näkyvä käyttö saattaa johtua valmisteen poistumisesta korvausjärjestelmän piiristä.

Aineistosta eivät myöskään selviä raskaana olleelle aiemmin määrätty, satunnaisesti raskausaikana käytetyt lääkkeet eivätkä raskaana olleen mahdollisesti käyttämät muulle henkilölle määrätty lääkkeet. Aineistosta jäävät puuttumaan tiedot lääkkeiden käytöstä sellaisten raskauksien aikana, jotka päättyvät keskenmenoon (sisältää kohdun ulkoiset raskaudet). Periaatteessa tulevaisuudessa keskenmenoja koskevia tietoja voitaisiin kerätä yhdistämällä Kelan lääketiedot Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen hoitoilmoitusrekisteriin ilmoitettuihin keskenmenotietoihin

(julkisten sairaaloiden poliklinikoilla hoidetut), mutta keskenmenotietojen kattavuus ja luotettavuus jäisivät kuitenkin puutteellisiksi.

Aineistossa ei ollut tietoa, miksi lääkettä oli raskaana olevalle määrätty lukuun ottamatta Kelan erityiskorvausoikeusrekisteristä saatuja tietoja raskaana olleiden pitkäaikaissairauksista. Tämän virhelähteen merkitystä on vaikea arvioida.

Edellä esitetyistä virhelähteistä huolimatta pilottiaineiston perusteella pystyttiin hyvin selvittämään raskauden aikaista lääkkeitä ja käytön kehitystä sekä synnytysten että raskauden keskeyttämisten osalta. Aineistosta voitiin selvittää käytön yleisyyttä eri ikäisillä naisilla ja käytettyjen lääkkeiden laatua eri raskauden vaiheissa sekä raskaana olleiden pitkäaikaissairauksia ja niihin liittyvää lääkkeitä. Lääkkeiden käyttöä voitiin tarkastella myös raskauden aikaisen käytön turvallisuusluokituksen ja sikiölle haitallisten lääkkeiden käyttöajan kohdan mukaan.

Aineiston avulla pystyttiin hyvin tutkimaan raskautta edeltävän ja raskauden aikaisen lääkkeitä käytön yhteyttä perinataaliterveyteen, etenkin pienipainoisuuden ja raskauden keston osalta. Myös raskauden kestoon suhteutetun painon ja kuolleisuuden tutkiminen onnistui, vaikkakin tapausmäärät olivat pienemmät. Ainoa merkittävä ongelma oli ennenaikaisuuden tutkiminen raskauskolmanneksittain: viimeisen raskauskolmanneksen alettua osa raskauksista oli jo ehtinyt päättyä.

Eri lääkkeiden tai lääkeryhmien osalta perinataaliterveyden tarkastelu oli hankalampaa. Tapausmäärät olivat monesti liian pieniä tilastollisesti merkitsevien erojen osalta. Pilottiaineiston perusteella usean lääkkeen tai lääkeryhmän kohdalla havaittiin merkittäviä perinataaliongelmia. Suurin osa näistä voidaan kuitenkin selittää synnyttäjän perussairaudella. Lääkeaineen vaikutusta voidaan tarkastella ainoastaan vertaamalla raskauden aikana lääkettä käyttäneitä ja käyttämättömiä naisia, joilla tiedetään olevan tietty pitkäaikainen sairaus Kelan erityiskorvausoikeusrekisterin perusteella. Jatkossa kerättävä laajempi Lääkehoito ja raskaus -aineisto soveltuu osin myös tällaisiin kysymyksenasetteluihin.

Aineisto mahdollisti lääkkeiden raskauden aikaisen käytön ja epämuodostumien kokonaisuintiyyvyyden välisen yhteyden tarkastelun yleisesti, mutta pienet tapausmäärät tietyissä lääkkeitä ja epämuodostumaryhmissä rajoittivat yksityiskohdaisempaa tarkastelua. Aineistosta nousi esiin tietyille pitkäaikaisiin sairauksiin (mm. diabetes, verenpainetauti, epilepsia) ja niiden hoitoon raskauden aikana käytettävillä lääkkeillä altistuneiden lasten tai sikiöiden kohonnut epämuodostumariski sekä yleisesti että yksityiskohtaisemmalla diagnosiryhmätasolla. Tämä näkyi sekä sairauskohtaisessa tarkastelussa, jossa ei otettu huomioon käytettyä lääkitystä, että lääkeluokittaisessa epämuodostumatarkastelussa. Tämän tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voitu erottaa raskaana olleen naisen sairastaman pitkäaikaisen sairauden ja siihen liittyvän lääkityksen erillisvaikutuksia syntyneen lapsen tai sikiön epämuodostumariskiä. Jatkossa kerättävä laajempi Lääkehoito ja raskaus -aineisto soveltuu osin myös tämäntyyppisten kysymysten selvittelyyn.

Tutkimusaineiston suuresta koosta huolimatta pienet tapausmäärät rajoittivat myös epämuodostumien tutkimista tarkemmalla lääke- ja epämuodostumatasolla. Yksittäisen lääkkeen käyttäjiä saattoi olla hyvin vähän, osa käytetyistä lääkkeistä liittyi harvinaisten pitkäaikaissairauksien hoitoon ja toisaalta suurin osa erilaisista epämuodostumatyypeistä on hyvin harvinaisia. Pienistä tapausmääristä johtuen epämuodostumatarkasteluja tehtiin ATC-5 -tasolla vain joidenkin yleisimmin käytettyjen lääkkeiden osalta. Jatkossa tulokset varmennetaan laajemman aineiston avulla. Pienistä tapausmääristä johtuen joissain analyysissä ei voitu huomioda kaikkien potentiaalisten sekoittavien tekijöiden vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa käytetyt vakioinnit eivät merkittävästi vaikuttaneet yleisellä tasolla tutkittuihin syy-seuraus-suhteisiin.

Pienet tapausmäärät joissain ryhmissä vaikuttavat myös saatujen tulosten luotettavuuteen, mikä näkyy tuloksissa esimerkiksi leveänä luottamusvälinä. Koska väestöpohjaisessa, koko maan kattavassa tutkimuksessa tapausmääriä ei voida kasvattaa, aineiston kokoon voidaan vaikuttaa vain pidemmällä seuranta-ajalla. Täydellisempään, eri lääkeaineisiin liittyvän epämuodostumariskin selvittämiseen tarvitaan jatkossa merkittävästi pidempi seuranta-aika.

Pilottiprojektissa käytettiin vertailuryhmänä raskauksia, joissa ei ollut tarkasteltavassa raskauden vaiheessa käytetty kyseistä lääkettä tai lääkeryhmää, mutta sekä tapaus että verrokki olivat voineet käyttää myös muita lääkkeitä tai muiden lääkeryhmien lääkkeitä. Useissa analyysissä muiden lääkkeiden käyttö vakioitiin (muu lääke: kyllä, ei). Tällaista vertailuryhmää tai vakiointia on harvemmin käytetty muissa raskauden aikaisten lääkkeiden käyttöä ja mahdollisia haittavaikutuksia selvittämissä tutkimuksissa, mahdollisesti tutkimusaineistojen pienuuden ja puutteellisten tietojen vuoksi. Tavallisesti vertailuryhmänä on käytetty täysin lääkkeettömiä raskauksia. Tässä hankkeessa uusi verrokkijärjestelmä näytti toimivan hyvin. Jatkossa voidaan vertailuryhmänä käyttää myös täysin lääkkeettömiä raskauksia. Myös synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaista sairautta voidaan käyttää joissakin vakioinneissa, mutta ei samanaikaisesti muu lääkitys-vakioinnin kanssa.

Pilottiaineiston perusteella ei voida suoraan arvioida raskausaikana käytettyjen lääkkeiden mahdollisia myöhempiä vaikutuksia jälkeläisiin, kuten kehitysvammaisuutta, syöpää ja lapsettomuutta. Tulevaisuudessa kerättävään aineistoon voidaan erillisin tutkimusluvin yhdistää muiden rekistereiden, kuten Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen hoitoilmoitus- ja syöpärekisterin tai Tilastokeskuksen kuolemansyyaineiston tietoja. Tämä mahdollistaa raskauden aikaisen lääkkeiden käytön pitkäaikaisvaikutusten tutkimisen sekä raskaana olleiden naisten että heidän lastensa osalta.

Pilottitutkimuksessa ehdotetaan, että mikäli jatkossa vastaavalla tavalla toteutetussa hankkeessa vakavasti epäillään lääkkeen raskauden aikaisen käytön haittavaikutuksia, lääkealtistuminen olisi varmennettava potilasasiakirjoista. Tämän lisäksi olisi tulevaisuudessa tarkasteltava rekistereistä kerätyn lääketiedon luotet-

tavuutta esimerkiksi sosiaali- ja terveysministeriön luvalla neuvolatietoihin ja synnytyskertomuksiin vertaamalla tai haastatteluun perustuvalla erillisellä tutkimuksella. Haastattelu- ja kyselytutkimukset voidaan tehdä ainoastaan naisen omalla suostumuksella. Kelan sähköinen potilasasiakirja-arkisto ja sähköinen resepti tuovat tulevaisuudessa uusia mahdollisuuksia raskauden aikaisten lääke- ja sairaus-tietojen keräämiseen sekä lääkkeiden käytön ja lääkealtistumisen varmistamiseen.

Tutkimuksessa käytetty rekisteripohjainen aineisto tuotti arvokasta tietoa eri lääkeryhmien käytön yleisyydestä raskauden aikana sekä käytön kehityksestä vuosien 1996–2001 aikana. Lääkeryhmätasolla voitiin arvioida yhteyttä perinataaliongelmisiin, ja karkeasti myös erilaisiin epämuodostumiin. Lääkäri ei kuitenkaan määrää potilaalleen lääkeryhmää, vaan tiettyä lääkeainetta tiettyyn sairauteen. Tietoa lääkkeen mahdollisista vaikutuksista sikiöön tai raskauden kuluun tarvitaan erityisesti siinä vaiheessa, kun lääke on vielä uusi eikä ole vielä tietoa sen mahdollisista, erityisesti harvinaisista haitoista. Uuden lääkkeen käyttö yleistyy tavallisesti melko hitaasti, ja vain pienehkö osa siitä kohdentuu raskausaikaan. Uutta lääkettä tulisi määrätä raskaana olevalle vain tilanteessa, jossa sen merkitys raskaana olevan terveydelle on niin suuri, että on oikeutettua hyväksyä riski sen mahdollisista haittavaikutuksista sikiöön.

Sikiölle haitallisten lääkkeiden käyttöä raskauden aikana ja näiden lääkkeiden käytöstä annettujen viranomaismääräysten noudattamista voidaan pilottiaineiston tulosten perusteella luotettavasti seurata vain kansallisten terveysrekistereiden tietoja yhdistämällä.

Raskauden ja imetyksen aikaisen lääkkeiden käytön, lääketurvallisuuden ja lääkkeiden haittavaikutusten, erityisesti sikiövaurioiden jatkuva järjestelmällinen seuranta on välttämätöntä. Lääkkeen voimakkaan teratogeenisyyden osoittamiseen voi riittää pienikin määrä prospektiivisesti seurattuja raskauksia, mutta harvoin esiintyvien haittojen toteamiseksi tarvitaan riittävän suuri tutkimusaineisto. Lääke ja raskaus -pilottihanke osoittaa, että lääkkeiden raskauden aikaisesta käytöstä, turvallisuudesta ja niiden mahdollisista haittavaikutuksista voidaan kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta saada luotettavaa ja kattavaa perustietoa yhdistämällä viranomaisten toimesta kansallisten, laadukkaiden terveysrekistereiden tietoja. Tiedonkeruuta jatkamalla saadaan lisää tietoa yksittäisten lääkkeiden tai lääkeryhmien turvallisesta käytöstä raskauden aikana.

6 TUTKIMUSRYHMÄN JATKOEHDOTUKSET

- Lääke ja raskaus -pilottihankkeen projektiryhmä ja sen ohjausryhmä suosittelevat pysyvän, kansallisesti kattavan, kumulatiivisesti kertyvän ja laadukkaan raskauden aikaista lääkkeiden käyttöä, lääketurvallisuutta ja lääkkeiden haittavaikutuksia seuraavan viranomaisjärjestelmän luomista. Pysyvän Lääkehoidon ja raskaus -järjestelmän luominen edellyttää terveydenhuollon valtakunnallisista henkilörekistereistä annetun lain (556/1989, muutokset 115/1991 ja 1088/1992) ja vastaavan asetuksen muuttamista (774/1989). Lainsäädännön muuttamiseen asti Lääkehoito ja raskaus -hanke voi toimia Lääkelaitoksen, Kelan ja THL:n yhteistyöhankeena keskinäisen sopimuksen turvin.
- Lääkehoito ja raskaus -seuranta-aineisto suositellaan kerättäväksi yhdistämällä vuosittain THL:n syntyneiden lasten rekisterin, epämuodostumarekisterin ja raskaudenkeskeyttämisrekisterin tiedot sekä Kelan reseptirekisterin ja erityisoikeuskorvausrekisterin tiedot. Hankkeessa tiedot suositellaan rakennettavaksi relaatiotietokantapohjaiseksi järjestelmäksi, jossa käytettävä aineisto on koodattu. Vahvasti salattu yhdistelmäavain on ohjausryhmän hallinnassa, joka päättää myös avaimen mahdollisesta käytöstä.
- Mikäli järjestelmän avulla epäillään vakavasti lääkkeen raskauden aikaisen käytön haittavaikutuksia, lääkealtistuminen olisi varmennettava potilasasiakirjoista.
- Lääkehoito ja raskaus -järjestelmään suositellaan luotavaksi automaattiset vuosittaiset raportointijärjestelmät viranomaisia ja terveydenhuoltoa, mediaa ja kansalaisia varten sekä nopea järjestelmä lääkkeitä koskevien kiireisten erityisongelmien selvittämistä ja raportointia varten viranomaisia varten.
- Suositellaan, että Lääkehoito ja raskaus -hankkeen aineistoa voidaan ohjausryhmän päätöksellä ja erikseen haettavilla tutkimusluvilla käyttää hankkeen omiin syventäviin tieteellisiin tutkimuksiin ja yhteistyötutkimuksiin suomalaisten ja kansainvälisten tutkimusryhmien kanssa. Myös ulkopuolisilla tutkimusryhmillä tulisi olla mahdollisuus hakea hankkeen aineistoa tieteellisiin tutkimuksiin tavanomaisen tutkimuslupakäytännön mukaisesti Lääkehoito ja raskaus -hankkeen ohjausryhmän puoltaessa hakemusta.
- Aineistosta suositellaan tuotettavaksi kaikki tässä raportissa tuotetut rutiiniraportit sekä niiden lisäksi vastaavat raportit lääkeluokituksen ATC-5 -tasolla ainakin perinataali- ja epämuodostumaosioista. Analyysit tulisi tehdä tässä

raportissa esitettyjen mallien lisäksi myös käyttämällä vertailuryhmänä täysin lääkkeettömiä raskauksia. Eräissä analyyseissä taustatekijöiden vakioinneissa voisi lisäksi käyttää lapsen tai sikiön syntymä- tai raskauden keskeyttämivuotta ja synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaista sairautta.

- Suositellaan että tulevaisuudessa olisi tarkasteltava rekistereistä kerätyn lääketiedon luotettavuutta esimerkiksi sosiaali- ja terveysministeriön luvalla neuvolatietoihin ja synnytyskertomuksiin vertaamalla tai haastatteluun perustuvilla erillisillä tutkimuksilla.
- Suositellaan, että jatkossa selvitetään ja pilotoidaan uusia mahdollisuuksia raskauden aikaisten lääke- ja sairaustietojen saamiseen ja lääkkeiden käytön ja lääkealtistumisen varmistamiseen, kuten Kelan sähköinen potilasasiakirja-arkisto ja sähköinen resepti.

Kirjallisuus

- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874–8.
- Artama M, [Ritvanen A](#), [Gissler M](#), [Isojärvi J](#), [Auvinen A](#). Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy--a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol*. 2006;35:280–7.
- Barr M Jr: Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50:399–409.
- [Butler-O'Hara M](#), [D'Angio CT](#). Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol* 2002;22:541–546
- Chambers CD, [Hernandez-Diaz S](#), [Van Marter LJ](#), [Werler MM](#), [Louik C](#), [Jones KL](#), [Mitchell AA](#). Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579–87.
- Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32:724–727.
- Cohen LS, Friedman JM, Jeferson JW, Johnson EM, Weiner LM. A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146–150.
- Cohlan SQ. **Tetracycline** staining of teeth. *Teratology* 1977;15:127–130.
- De Jong-Van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. 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* 1999;60:33–36.
- Dombrowski MP, Schatz M. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics - asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111:457–64.
- EUROCAT 2005. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Guide-1.3.pdf> (luettu 18.6.2009).
- Gissler M, Teperi J, Forssas E, Hemminki E: Syntymärekisterin luotettavuustutkimus 1991. *Stakes Aiheita* 11/1993.
- Gissler M, Ollila E, Teperi J, Hemminki E: Impact of Induced Abortions and Statistical Definitions on Perinatal Mortality Figures. *Pediatric Perinatal Epidemiol* 1994;8:391–400.
- Gissler M, Teperi J, Hemminki E, Meriläinen J: Data quality after restructuring a nationwide medical birth registry. *Scand J Soc Med* 1995;23: 75–80.
- International Clearing House for Birth Defects Surveillance and Research 2005. WebGuide. <http://www.icbds.org/page.asp?n = WebGuide> (luettu 18.6.2009).
- Jones KL, Smith DW, Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999–1001.
- Kalter H. Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotox Teratol* 2003;25:131–282.
- Lammer EL, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB. Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet* 1988;43:A58.
- Lennestäl R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:607–13.
- Lääkelaitos: Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) 2004. Voipio T. (toim.). Edita Prima Oy 2004.
- Malm H, [Martikainen J](#), [Klaukka T](#), [Neuvonen PJ](#). Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:127–33.
- Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289–96.
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;2:358.
- Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008;192:333–7.
- Newman CG. Teratogen update:clinical aspects of thalidomide embryopathy--a

- continuing preoccupation. *Teratology* 1985;32:133–144.
- Nørgård B, [Pedersen L](#), [Christensen LA](#), [Sørensen HT](#). Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406–13.
- Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, De Jong-Van den Berg L, Olsen J. Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 2001;12:497–501.
- [Pastuszak AL](#), [Schuler L](#), [Speck-Martins CE](#), [Coelho KE](#), [Cordello SM](#), [Vargas F](#), [Brunoni D](#), [Schwarz IV](#), [Larrandaburu M](#), [Safattle H](#), [Meloni VF](#), [Koren G](#). Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998;338:1881–1885.
- [Peruzzi L](#), [Gianoglio B](#), [Porcellini MG](#), [Coppo R](#). Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999;354:1615.
- Pihkala J, Hakala T, Voutilainen P, Raivio K. Uudet suomalaiset sikiön kasvukäyrät. *Duodecim* 1989;105:1540–6.
- Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*. 3rd edition. Marcel Dekker, New York and Basel 2000.
- Reuvers M, Schaefer C. *Kirjassa Drugs during pregnancy and lactation*, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.
- Ritvanen A. *Synnyttäiset epämuodostumat*. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Palotie A, toim. *Perinnöllisyyslääketiede*. Kustannus Oy Duodecim. 2006;148–166.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2009. <http://www.thl.fi> (luettu 18.6.2009).
- Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *Br Med J* 2007;335:769–73.
- Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF ym. Major Depression and Antidepressant Treatment: Impact on Pregnancy and Neonatal Outcomes. *Am J Psychiatry* 2009 Mar 16. (e-pub).

Liite 1. Käsitteet ja määritelmät

Tutkimuksessa on käytetty vuosina 1996–2001 käytössä tai voimassa olleita käsitteitä ja määritelmiä, mikäli ei ole ilmoitettu toisin.

ATC-luokitus

Anatomis-terapeuttis-kemiallisessa (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksessa lääkkeet on jaettu ryhmiin sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat ja millaiset niiden kemialliset, farmakologiset ja terapeuttiset ominaisuudet ovat. Lääkkeet on luokiteltu viiteen eri tasoon ja 14 pääryhmään. Alin viides taso ilmaisee yksittäisen kemiallisen aineen tai aineyhdistelmän.

ATC-luokitusta ylläpitää Oslossa, Norjassa sijaitseva WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Suomenkielisenä luokitusta julkaisee Lääkelaitos. Järjestelmään tehdään vuosittain tarkistuksia. Tässä tutkimuksessa on käytetty vuoden 2004 luokitusta.

Average for gestational age (AGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on raskaudenkestoa 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

Lapsi, jonka raskaudenkesto syntymähetkellä on alle 37 täyttä raskausviikkoa (< 37+0 rvk).

Epämuodostumatapaus

Epämuodostumarekisteriin hyväksytty tapaus eli Suomessa elävänä tai kuolleena syntynyt lapsi tai spontaanisti abortoitunut tai keskeytetyn raskauden seurauksena syntynyt sikiö, jolla on todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma ja jonka äiti on asunut synnytyksen ja pääosin myös raskauden aikana Suomessa.

Epämuodostuma

Epämuodostumatapauksella todettu merkittävä synnynnäinen rakenteellinen poikkeavuus, kromosomipoikkeavuus ja synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoimin-

ta. Merkittävänä epämuodostumana ei pidetä perinnöllisiä tai muita sairauksia, joihin ei liity synnynnäisiä epämuodostumia, elinten ja kudosten toiminnan häiriöitä, kehitysvammaisuutta, synnynnäisiä infektioita, vähäisiä yksittäin esiintyviä ulkonäköön liittyviä rakennepoikkeavuuksia, normaalivariaatioita, eikä epämuodostumarekisterin poissulkulistalla olevia tavallisia merkitykseltään vähäisempiä epämuodostumia. Epämuodostumarekisterin poissulkulista noudattaa pääosin eurooppalaisen epämuodostumajärjestö Eurocatin poissulkulistaa.

Epämuodostumatapauksien esiintyvyys

Epämuodostumatapauksien (syntyneet lapset) lukumäärä 10 000 vastasyntynyttä kohti.

Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys

Epämuodostumatapauksien (syntyneet lapset ja sikiöperusteella tehdyt raskauden keskeyttämiset) lukumäärä 10 000 vastasyntynyttä kohti.

Erittäin pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen tai sikiön paino, joka on alle 1 000 grammaa (< 1 000 g).

Hyvin pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen tai sikiön paino, joka on alle 1 500 grammaa (< 1 500 g).

Imeväiskuolleisuus

Vuotta nuorempana kuolleet tuhatta elävänä syntynyttä kohti.

Keskenmeno

Raskauden spontaani päättyminen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää, tai sikiön spontaani kohdunsisäinen kuolema ja siihen liittyvä ihmisen toimenpitein aikaansaatu raskauden päättyminen ennen 23. raskausviikon alkua (< 22+0 rvk).

Kuolleena syntynyt

Sikiö tai vastasyntynyt, jolla syntyessään ei todeta elävänä syntyneen elonmerkkejä ja jonka syntymätapahtuma täyttää synnytyksen määritelmän.

Large for gestational age (LGA)

Lapsi/sikiö, jonka paino on korkeampi kuin raskauden kestoa vastaava normaali paino.

Lääkekorvaukset

Sairausvakuutuslain mukainen lääkekorvausjärjestelmä tuli Suomessa voimaan vuonna 1964 ja koskee kaikkia Suomessa pysyvästi asuvia. Sairausvakuutus korvaa

lääkärin määräämiä sairauden hoitoon tarkoitettuja tarpeellisia lääkkeitä, kliinisiä ravintovalmisteita ja perusvoiteita, joille lääkkeiden hintalautakunta on hyväksynyt korvattavuuden ja korvausperusteeksi hyväksyttävän kohtuullisen tukkuhinnan.

Lääkekorvausjärjestelmässä on kolme korvausluokkaa: peruskorvausluokka sekä alempi ja ylempi erityiskorvausluokka. Tarkastelujaksolla 1995–2002 peruskorvausluokassa lääkkeen hinnasta korvattiin kiinteän ostokertakohtaisen omavastuun (8,41 euroa) jälkeen puolet. Erityiskorvausluokissa korvaus oli kiinteän ostokertakohtaisen omavastuun (4,20 euroa) jälkeen 75 tai 100 prosenttia. Vuotuisen omavastuuosuuden ylittyttyä potilas sai korvattavat lääkkeet maksutta. Lääkkeitä korvataan kerralla enintään kolmen kuukauden tarvetta vastaava määrä.

Erityiskorvausta voidaan maksaa lääkkeistä, jotka on tarkoitettu vaikean ja pitkäaikaisen sairauden hoitoon. Tällaisista sairauksista säädetään valtioneuvoston asetuksella. Erityiskorvauksen saajalla on oltava sairauskohtainen, lääkärin lausunnon perusteella myönnetty erityiskorvausoikeus. Myös peruskorvauksen saamista on rajoitettu eräissä kalliissa lääkkeissä. Hoidollinen peruste näille rajoitetusti peruskorvattaville lääkkeille on osoitettava lääkärin lausunnolla. Ryhmään kuuluvat mm. eräät MS-taudin, Alzheimerin taudin ja liikalihavuuden hoitoon tarkoitettut lääkevalmisteet. Myös kliinisten ravintovalmisteiden korvaaminen edellyttää Kelan, lääkärin lausunnon perusteella, myöntämää korvausoikeutta.

Perinataalikuolleisuus

Kuolleena syntyneiden ja 1. elinviikon aikana (< 7 vrk) kuolleiden lasten määrä tuhatta (elävänä ja kuolleena) syntynyttä kohti.

Perinataalivaihe

Perinataalivaihe alkaa 22 raskausviikon päätyttyä (raskauden kesto $\geq 22+0$ rvk) (jolloin sikiön paino on noin 500 g) ja päättyy seitsemän täyttä vuorokautta syntymän jälkeen (lapsen ikä < 7 vrk).

Pieni syntymäpaino

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

Raskauden keskeyttäminen

Ihmisen toimenpitein käynnistetty raskauden päättyminen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää ja jossa sikiön ei tiedetä kuolleen kohtuun ennen keskeyttämis-toimenpidettä. Raskaus voidaan keskeyttää Terveysturvakeskuksen (TEO) luvalla, kun raskaus on kestänyt 20 täyttä raskausviikkoa ($\leq 20+0$ rvk) ja kun epäillä tai on jo todettu, että sikiöllä on sairaus tai ruumiinvika tai kun raskaus on kestänyt 24 täyttä raskausviikkoa ($\leq 24+0$ rvk) ja luotettavalla tutkimuksella on todettu vaikea sikiön sairaus tai ruumiinvika.

Raskauden kesto (gestaatioikä)

Raskauden kesto laskettuna viimeisen raskautta edeltäneen normaalin kuukautisvuodon ensimmäisestä päivästä ja ilmaistuna täysinä viikkoina ja päivinä (ensimmäinen vuotopäivä on laskelmissa nollapäivä). Syntymärekisterissä käytetään parasta arviota raskaudenkestosta synnytyshetkellä, joka on synnytyskertomuksessa luotettavimmaksi arvioitu raskauden kesto synnytyshetkellä. Raskaudenkeskeyttämisrekisterissä raskauden kesto lasketaan keskeyttämistoimenpidepäivän mukaan. Epämuodostumarekisterissä käytetään edellä esitettyjä laskutapoja syntyneiden lasten ja sikiöperusteella tehtyjen raskauden keskeyttämisten kohdalla. Keskenmenoissa raskauden kesto lasketaan sikiön synnyttämispäivän mukaan.

Raskauskolmannes (trimesteri)

Tässä tutkimuksessa käytetyt rajaukset:

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

Small for gestational age (SGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on alhaisempi kuin raskauden kestoja vastaava normaali paino.

Synnytys (syntynyt lapsi)

Vähintään 22 raskausviikon ($\geq 22+0$ rvk) ikäisen tai vähintään 500 gramman (≥ 500 g) painoisen sikiön tai lapsen syntymiseen johtava tapahtuma. 22–23 raskausviikolla ($\leq 24+0$ rvk) TEO:n luvalla tehty raskauden keskeyttäminen ei ole synnytys.

Syntymäpaino

Vastasyntyneen tai sikiön ensimmäinen paino. Paino tulisi mitata ensimmäisen elintunnin aikana ennen merkittävää syntymänjälkeistä painon alenemista.

Täysiaikainen vastasyntynyt

Lapsi, jonka raskaudenkesto syntymähetkellä on vähintään 37 raskausviikkoa ($\geq 37+0$ rvk), mutta alle 42 raskausviikkoa ($< 42+0$ rvk).

Yliaikainen vastasyntynyt

Lapsi, jonka raskaudenkesto syntymähetkellä on vähintään 42 raskausviikkoa ($\geq 42+0$ rvk).

Liite 2. Anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen pääryhmittäinen lääkeluokitus

ATC-1

-luokka	Lääkeryhmät
A	Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
B	Veritautien lääkkeet
C	Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet
D	Ihotautilääkkeet
G	Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit
H	Systemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja
J	Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet
L	Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat
M	Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
N	Hermostoon vaikuttavat lääkkeet
P	Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitettut valmisteet
R	Hengityselinten sairauksien lääkkeet
S	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
V	Muut

Liite 3. Lääkkeiden raskauden aikaista käyttöä koskeva turvaluokitus. FASS (Ruotsi), ADEC (Australia), FDA (Pohjois-Amerikka)

Luokitus	Määritelmä
FASS	
Aa	Lääke ollut pitkään käytössä myös raskaana olevilla, eikä sikiöhaittoja ole todettu.
B1a	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet eivät viittaa teratogeenisyyteen.
B2a	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet puutteellisia tai puuttuvat.
B3b	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet viittaavat sikiöhaitan mahdollisuuteen.
Cb	Lääke voi aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia sikiöön tai vastasyntyneeseen.
Dc	Lääkkeen epäillään tai on todettu aiheuttavan palautumattomia sikiövaurioita.
ADEC	
A-D	Luokat Aa, B1a, B2a, B3b, Cb, Dc kuten FASS
Xc	Selkeä riski palautumattomaan sikiövaurioon. Vasta-aiheinen raskauden aikana.
FDA	
Aa	Kontrolloiduissa tutkimuksissa ihmisellä ei ole todettu sikiöhaittoja alkuraskauden aikaiseen altistumiseen liittyen. Riski sikiölle epätodennäköinen.
Ba	Ei kontrolloituja tutkimuksia ihmisellä. Eläinkokeet eivät viittaa riskiin. Vastaavasti: kontrolloiduissa tutkimuksissa ihmisellä ei ole todettu sikiöhaittoja, eläinkokeet viittaavat teratogeeniseen potentiaaliin.
Cb	Ei kontrolloituja tutkimuksia ihmisellä. Eläinkokeet viittaavat riskiin tai puuttuvat.
Dc	Lääke lisää sikiövaurioriskiä, mutta lääkettä voi tarkoin harkiten käyttää raskauden aikana tilanteissa, joissa se raskaana olevan sairaudenhoidon kannalta on tärkeä.
Xc	Riski ylittää käytöstä aiheutuvan hyödyn. Vasta-aiheinen raskauden aikana.

Turvaluokituksen avain:

- a Todennäköisesti turvalliset lääkkeet
- b Mahdollisesti haitalliset lääkkeet
- c Selkeästi haitalliset lääkkeet

Ensisijaisesti käytettiin FASS-luokitusta (FASS 1999, 2000). Jos lääkkeelle ei ollut FASS-koodia, toissijaisesti käytettiin ADEC-luokitusta (ADEC 1996). Jos sitäkään ei löytynyt, FDA-luokitus oli käytössä (Briggs ym. 2002).

Viitteet:

FASS 1999. Läkemedel i Sverige. Läkemedelsinformation LINFO AB. Elanders Publishing AS, Kungsbacka 1999.

FASS 2000. Läkemedel i Sverige. Läkemedelsinformation LINFO AB. Elanders Publishing AS, Kungsbacka 2000.

Australian Drug Evaluation Committee (ADEC). Medicines in pregnancy: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 3rd edition. Australian Government Publishing Service, Canberra 1996.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.

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

740	Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat
741	Avoim selkäydinhalkio
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	Suulakihalkio ja huulisuulakihalkio
750	Ylämaha-suolikanavan 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	Kromosomianomaliat
759	Muut synnynnäiset epämuodostumat

Yhdistetyt ICD-9 -diagnoosiryhmät

- Hermoston, silmien, korvien, kasvojen ja kaulan synnynnäiset epämuodostumat
ICD-9: 740, 741, 742, 743, 744
- 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

Liite 5. Tarkemmin seurattavat epämuodostumat

Aivottomuus (anenkefalia)
 Avoin selkärankahalkio (meningomyeloseele ja spida bifida)
 Aivotyrä (enkefaloseele)
 Mikrokefalia
 Holoprosenkefalia ja hajuaivottomuus
 Synnynnäinen vesipäisyys (hydrokefalia)
 Silmättömyys tai pienisilmäisyys (an/mikroftalmia)
 Silmättömyys (anoftalmia)
 Pienisilmäisyys (mikroftalmia)
 Korvan puuttuminen tai pienikorvaisuus (an/mikrotia)
 Suurten suonten transpositio (TGA)
 Vajaakehittynyt sydämen vasen puolisko (HLHS)
 Fallot'n tetralogia (TOF)
 Aortan koarktaatio (CoA)
 Synnynnäinen nenänielaukkojen umpeuma
 Suulakihalkio (CP)
 Huulisuulakihalkio (CL/P)
 Ruokatorven umpeuma tai ahtauma
 Pohjukaissuolen umpeuma tai ahtauma
 Ohutsuolen umpeuma tai -ahtauma
 Anorektaaliumpeuma tai -ahtauma
 Siittimen alahalkioisuus (hypospadiä), kaikki tyypit
 Siittimen alahalkioisuus (hypospadiä), vaikea tyyppi
 Siittimen ylahalkioisuus (epispadiä)
 Virtsarakon ekstrofia
 Epäselvä sukupuoli
 Molempien munuaisten puuttuminen
 Rakkulamunuainen
 Raajapuuttuma
 Preaksiaalinen monisormisuus tai -varpaisuus
 Preaksiaalinen monisormisuus
 Preaksiaalinen monivarpaisuus
 Palleatyra
 Vatsapeitteiden sulkeutumishäiriöt (kaikki tyypit)
 Omfaloseele
 Gastroskiisi
 Prune belly sekvenssi
 Trisomia 21
 Trisomia 13
 Trisomia 18

Liite 6. Tietolähteet

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Syntymärekisteri

THL ylläpitää terveydenhuollon valtakunnallisia henkilörekistereitä koskevan lain (566/1989) ja sen nojalla annetun asetuksen (774/1989 8 §:n perusteella syntyneiden lasten rekisteriä elisyntymärekisteriä. Rekisteri on perustettu vuonna 1987. Se sisältää tietoja kaikista Suomessa synnyttäneistä ja syntyneistä lapsista 7 vrk:n ikään asti. Rekisterin tietoja kerätään äitiyshuollon, synnytystoiminnan ja vasta-syntyneiden hoidon tutkimusta ja kehittämistä sekä järjestämistä varten.

Rekisteriin kootaan tiedot kaikista elävänä syntyneistä lapsista ja kuolleena syntyneistä, joiden raskaus on kestänyt vähintään 22 viikkoa tai joiden syntymä-paino on vähintään 500 g. Synnytyssairaalan on 7 vrk:n ikään mennessä täytettävä lomake, joka lähetetään joko paperi- tai sähköisessä muodossa THL:een. Kotisyntyksissä lomakkeen täytöstä huolehtii synnytyksessä avustanut kätilö tai lääkäri.

Sairaaloiden ilmoittamat tiedot tarkistetaan. Puuttuvat tai virheelliseksi epäilyt tiedot tarkistetaan sairaaloista ja korjataan tietokantaan. Syntymärekisteriä täydennetään Väestörekisterikeskuksen 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 ja 1996 syntymärekisterin tietosisältöä muutettiin luotettavuuden parantamiseksi. Vuonna 2004 lomaketta ajanmukaistettiin vastaamaan nykyisiä hoitokäytäntöjä paremmin. Lisäksi lomakkeen muuttujien määritelmää ja käsitteitä on tarvittaessa aika ajoin tarkennettu. Raskauteen ja vastasyntyneisyyteen liittyvät määritelmät ja käsitteet pohjautuvat ICD-10 -tautiluokitukseen (Stakes. Ohjeita ja luokituksia 1995:3).

Epämuodostumarekisteri

Epämuodostumarekisteri on perustettu vuonna 1962 ja tapaustietojen rekisteröinti on aloitettu 1.1.1963. THL ylläpitää epämuodostumarekisteriä terveydenhuollon valtakunnallisia henkilörekistereitä koskevan lain (566/1989) ja sen nojalla annetun asetuksen (774/1989) 8 §:n perusteella. 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 synnynnäisistä epämuodostumista, kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksista. 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 epämuodostumadiagnooseja.

Epämuodostumarekisteri saa epämuodostumatietoja sairaaloista, terveydenhuollon ammattihenkilöiltä ja sytogeneettisistä laboratorioista. Epämuodostumarekisteri kerää epämuodostumatietoja myös THL:n syntymä-, hoitoilmoitus, raskaudenkeskeyttämis- ja näkövammarekistereistä, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirastosta (Valvira) ja Tilastokeskuksen kuolemansyytilastosta, joista saadut epämuodostumadiagnoosit varmistetaan lasta tai sikiötä hoitaneista sairaaloista.

Epämuodostumarekisterin tarkistusajoja tehdään säännöllisesti ja puuttuvia tapauksia ja tapaustietoja täydennetään mm. syntymärekisteristä. Epäselvissä tapauksissa tiedot tarkistetaan lasta tai sikiötä hoitaneista sairaaloista.

Epämuodostumarekisterin tietosisältöä ja tietojen keräystapaa on uusittu vuosina 1985 ja 1993. Vuodesta 1993 alkaen tilastojen kattavuuden voidaan katsoa olevan erittäin hyvä, vaikka varsinaisia kattavuusselvityksiä ei epämuodostumarekisterin vuonna 1993 tapahtuneen uudistuksen jälkeen olekaan tehty. Epämuodostumatapauksien ja merkittävien epämuodostumien käsitteet, eri epämuodostumien määritelmät ja luokittelut sekä rekisterin tiedonkeruu ja sisältö ovat pysyneet samoina vuodesta 1993 alkaen. Käytetyt perusmääritelmät (ICD-10 -tautiluokitus. Stakes. Ohjeita ja luokituksia 1995:3) ovat myös pysyneet samoina. Sikiöseulontojen ja sikiödiagnostiikan kehittymisen myötä sikiöperusteella tehtävät raskauden keskeyttämiset ovat lisääntyneet, minkä vaikutus näkyy erityisesti eräiden vaikeiden epämuodostumien kohdalla.

Raskaudenkeskeyttämisrekisteri

Raskaudenkeskeyttämisrekisteriin kerätään tiedot kaikista Suomen raskauden keskeyttämisistä suorittavista sairaaloista. Tilaston perusjoukko muodostuu kaikista henkilöistä, joille on tehty raskauden keskeyttäminen. Raskauden keskeyttämisestä annetun lain (238/1970) ja sen nojalla annetun asetuksen (359/1970) mukaisesti toimenpiteen suorittajalääkäriin on toimitettava sosiaali- ja terveysministeriön vahvistamalla lomakkeella ilmoitus suoritetusta raskauden keskeyttämisestä THL:lle kuukauden kuluessa toimenpiteen suorittamisesta. THL:lle lähetettävän ilmoituksen sisältö on uusittu viimeksi vuosina 1997 ja 2009.

Tiedot tallennetaan lomakkeilta raskaudenkeskeyttämisrekisteriin, jota THL ylläpitää terveydenhuollon valtakunnallisia henkilörekistereitä koskevan lain (566/1989) ja sen nojalla annetun asetuksen (774/1989) 6 §:n perusteella. Rekisterin tiedot ovat sähköisessä muodossa vuodesta 1977 alkaen. Rekisterin tarkistus-

ajoja tehdään säännöllisesti ja epäselvät tapaukset tarkistetaan toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta. Rekisterin kattavuus on lähes sataprosenttinen.

Rekisterin tiedot ovat oikeita, jos tiedonantajat ovat antaneet ne oikein. 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. Tietoja on kerätty koneellisesti vuodesta 1994 alkaen.

Reseptitiedosto sisältää ostopäivän lisäksi reseptilomakkeessa olevat potilasta, lääkettä ja lääkäriä sekä kustannuksia ja korvauksia koskevat tiedot. Vuonna 2006 rekisteri sisälsi 98 prosenttia kaikista korvatuista lääkeostoista (resepteistä). Vuosina 1998–2001 osuus oli 97 prosenttia. 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: Lääkekorvaus.

Rajoitetusti peruskorvattavista (aiemmin merkittävistä ja kalliista) 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.

Tilastokeskus

Kuolemansyytilasto

Tilastokeskus tekee tilastoa kuolemansyistä ja kuolleisuuden kehityksestä. Kuolemansyytilastossa ovat mukana kalenterivuoden aikana Suomessa tai ulkomailta kuolleet, joilla kuolinhetkellä oli kotipaikka Suomessa. Tilastokeskus ylläpitää myös kuolintodistusarkistoa, josta voi saada kuolintodistuksen tietoja tai kuolintodistuskopioita laissa määriteltyihin tarkoituksiin. Kuolemansyytilasto perustuu kuolintodistuksen tietoihin, joita täydennetään Väestörekisterikeskuksen väestötietojärjestelmän tiedoilla.



RAPORTTI-sarjassa aiemmin ilmestyneet

2009

A.W. Turunen, S. Männistö, L. Suominen-Taipale, R. Räsänen, H. Reinivuo, A. Jula, P. K. Verkasalo. Kala ruokavaliossa. Tuloksia Kalastaja- ja terveys 2000 -tutkimuksista. Fish in diet. Results from the Fishermen study and the Health 2000 survey
Raportti 25/2009 Tilausnro RAP025_2009

Leini Sinervo (toim.). Pitkäaikaistyöttömien terveyshanke. Kehittämävaiheen loppuraportti ja paikalliset toimintamallit
Raportti 23/2009 Tilausnro RAP023_2009

Peppi Saikku. Terveyspalvelu työllistymisen tukena. Pitkäaikaistyöttömien terveystarkastukset ja -palvelut siirtymätyömarkkinoilla
Raportti 22/2009 Tilausnro RAP022_2009

Kari Huotari. Sattumanvaraisuudesta koordinoitiin. Ongelmapelaajien tuki- ja hoitopalvelut sekä hoitopalvelujärjestelmän kehittäminen
Raportti 21/2009 Tilausnro RAP021_2009

Sari Pitkänen, Kari Huotari. ”Pahimmasta on päästy”. Arviointi Peli poikki -ohjelmasta ongelmapelaajien tukena
Raportti 20/2009 Tilausnro RAP020_2009

Matti Rimpelä, Vesa Saaristo, Kirsi Wiss, Timo Ståhl (toim.). Terveiden edistäminen kunnan perusterveydenhuollossa. Perusraportti 2008
Raportti 19/2009

Jukka Heikkilä, Juha Laine, Tarja Salokoski. Rahapelien haitta-arviointi
Raportti 18/2009 Tilausnro RAP018_2009

Tarja Pitkänen, Seija Kalso, Asko Vepsäläinen, Jarkko Rapala, Seppo I. Niemelä. Colilert-menetelmän verifointi sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen 461/2000 mukaisiin koliformisten bakteerien ja Escherichia coli -bakteerin tutkimuksiin Suomessa
Raportti 17/2009 (vain verkkoversio)

THL. Rakenteet, avuttomuus ja lainsäädäntö
Raportti 14/2009 Tilausnro RAP014_2009

Persephone Doupi. National Reporting Systems for Patient Safety Incidents
Report 13/2009 Tilausnro RAP013_2009

Tarja Heino. Family Group Conference from a Chbild Perspective
Report 9/2009 Tilausnro RAP009_2009

Laura Suomalainen, Henna Haravuori, Noora Berg, Olli Kiviruusu, Mauri Marttunen. Jokelan koulukeskuksen ampumissurmille altistuneiden oppilaiden selviytyminen, tuki ja hoito
Raportti 8/2009 Tilausnro RAP008_2009

Helena Aldén-Nieminen, Susanna Rautio, Satu Männistö, Elina Laitalainen, Merja Suominen, Ritva Prättälä. Ikääntyneiden suomalaisten ateriointi
Raportti 7/2009