

Lääkkeet ja raskaus

Heli Malm

ACE –estäjät
Makrolidit

Lääkkeet ja raskaus 3.6.2008
Lääkelaitos-Kela-Stakes HM

ACE -estäjät

- Käytössä erityisesti diabeetikoilla
- Jatketaan usein siihen asti, kunnes raskaus todetaan (nefroprotektio)
- Sikiöhaitat 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön liittyen tunnetaan hyvin

ACE –estäjät ja epämuodostumat

- Eläinkokeet negatiiviset
- Aiemmin ei viitettä riskistä
- v. 2006 julkaistussa tutkimuksessa todettiin selkeää epämuodostumariski ACE –estäjien alkuraskauden aikaiseen käyttöön liittyen (Cooper ym 2006)

ACE-estäjät (Cooper ym. NEJM 2006)

- Kohorttitutkimus (Tennessee database; reseptilääketieto linkattu syntymäreksiteritietoihin ja sairaskertomukseen, v:na 1985-2000 syntyneet lapset)
 - poissulkukriteerit:
 - diabetes (diabeteslääkeosto tai maininta sairaskertomuksessa)
 - tunnetut teratogeenit
 - ACE-estäjä myöhemmässä raskauden vaiheessa

Lääke ja raskaus; ACE -estäjät

Outcome of pregnancy	Pregnancy with prescribed drugs	Pregnancy with no prescribed drugs	Total
Delivery	224492	117341	341833
Termination of pregnancy	34899	29160	64059
Spontaneous abortion (only cases with known congenital anomalies)	52	11	63
Total	259443	146512	405955

Ritvanen A.

LB+SB+TOPFA 1kkt1 All major CA	Cases with purchases of the medicine	Cases with CA	Prevalence of cases with CA	Prevalence of controls with CA	OR, not standardized			OR, standardized by maternal age, parity, smoking and purchases of other medicines		
	N	N	1/10000	1/10000	OR	95% CI		OR	95% CI	
ACE inhibitors, plain	216	20	925,9	337,2	2,92	1,85	4,63	2,56	1,61	4,06
ACE inhibitors, combinations	38	2	526,3	337,5	1,59	0,38	6,61	1,32	0,32	5,50

LB+SB+TOPFA T1 All major CA	Cases with purchases of the medicine	Cases with CA	Prevalence of cases with CA	Prevalence of controls with CA	OR, not standardized			OR, standardized by maternal age, parity, smoking and purchases of other medicines		
	N	N	1/10000	1/10000	OR	95% CI		OR	95% CI	
ACE inhibitors, plain	137	11	802,9	337,3	2,50	1,35	4,63	2,20	1,19	4,08
ACE inhibitors, combinations	27	2	740,7	337,5	2,29	0,54	9,67	1,92	0,46	8,11

Ritvanen A.

Exposed to ACE inhibitors: (1kkT1 N=252, T1 N=163) vs Not exposed to ACE inhibitors: (1kkT1 N=348737, T1 N=348826)		1kkT1			T1				
		OR	95% CI		Diabetes explains extra risk, %	OR	95% CI		Diabetes explains extra risk, %
Major malformations (Exposed to ACE inhibitors: 1kkT1 N=22, T1 N=13. Not exposed to ACE inhibitors: 1kkT1 N=11757, T1 N=11766)	Other antihypertensive drugs not excluded	2,74	1,77	4,25	64,9	2,48	1,41	4,38	93,2
	Other antihypertensive drugs are excluded	3,74	2,05	6,82	81,8	3,42	1,64	7,12	98,8
Major congenital heart defects Exposed to ACE inhibitors: 1kkT1 N=12, T1 N=8. Not exposed to ACE inhibitors: 1kkT1 N=4113, T1 N=4117)	Other antihypertensive drugs not excluded	4,19	2,34	7,49	92,4	4,32	2,12	8,80	100,0
	Other antihypertensive drugs are excluded	7,95	4,01	15,77	83,4	7,30	3,17	16,83	92,2

Ritvanen A.

Johtopäätökset:

- Äidin diabetes selittää ACE –estäjien alkuraskauden aikaiseen käyttöön liittyvän epämuodostumariskin
- Lääkkeiden käyttöä voi jatkaa siihen saakka kunnes raskaus todetaan, jos indikaationa nefroprotektio

Makrolidit

- Erytromysiini: Ruotsalainen syntymärekiesteriaineistoon perustuva tutkimus (Källén ym. 2005):
 - lisääntynyt riski sydämen rakenne-poikkeavuuksien osalta (OR 1.92, 95% CI: 1.37-2.68)
- Muista makrolideista toistaiseksi suhteellisen vähän kokemusta

Lääke ja raskaus: makrolidit

Macrolide antibiotic	Mother and child/fetus -pairs with one or more purchases of the antibiotic	Cases with major anomalies	Prevalence of cases with major anomalies	Prevalence of controls with major anomalies	Crude OR			Adjusted OR*		
	N	N	1/10 000	1/10 000	OR	95% confidence limits		OR	95% confidence limits	
Any macrolide	4685	140	298,8	338,0	0,88	0,74	1,04	0,83	0,70	0,98
Erythromycin	1757	59	335,8	337,5	0,99	0,77	1,29	0,96	0,74	1,24
Roxithromycin	1073	29	270,3	337,7	0,79	0,55	1,15	0,74	0,51	1,08
Clarithromycin	233	8	343,3	337,5	1,02	0,50	2,06	0,93	0,46	1,89
Azithromycin	1680	44	261,9	337,9	0,77	0,57	1,04	0,72	0,54	0,98

* Standardized by maternal age, parity, smoking and purchases of other medicines

Cases: Infants/fetuses with exposure to any/specific macrolide in the first trimester

Controls: Infants/fetuses with no exposure to any/specific macrolide in the first trimester

Ritvanen A.

Johtopäätelmät:

- Voi käyttää raskauden aikana turvallisesti (erytromysiini, atsitromysiini, roksitromysiini)
- Klaritromysiinin osalta vielä rajoitetusti tietoa

Haasteita

- Aineiston oltava helposti analysoitavissa:
kun jostain tulee hälytys, pystyttävä
vastaamaan siihen tietyn ajan puitteissa
 - overview – nopea vastaus signaaliin
 - tutkimus ja julkaisu
 - jatkuvuus – uusien lääkkeiden analyysit
 - Eurooppalainen yhteistyö