

Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen
Miia Artama
Mika Gissler
Anna Heino
Heli Malm
Annukka Ritvanen

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996–2010

RAPORTTI



RAPORTTI 20/2014

Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, Miia Artama, Mika Gissler, Anna Heino,
Heli Malm, Annukka Ritvanen

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996–2010



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Kannen kuva: Shutterstock

ISBN 978-952-302-182-2 (painettu)

ISSN 1798-0070 (painettu)

ISBN 978-952-302-199-0 (verkkojulkaisu)

ISSN 1798-0089 (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-199-0>

Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy
Tampere, 2014



Esipuhe

Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön 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 raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta perustuu vain eläinkokeisiin. Eläinkokeet ovat suuntaantavia, 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.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea vastaa Suomessa lääkkeiden lakisääteisestä valvonnasta. Fimealla on lisäksi EU-säännösten mukaiset velvoitteet kansainvälisestä tiedottamisesta epäillessään lääkkeiden haittavaikutuksia, esimerkiksi raskaana olevan naisen lääkkeiden käytön ja sikiön epämuodostumien välisiä syy-yhteyksiä. Lääkkeiden mahdollisia sikiövaikutuksia seurataan lakisääteisesti mm. Fimean ylläpitämän lääkkeiden haittavaikutusrekisterin ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) 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.

Kela pyrkii osaltaan huolehtimaan siitä, että sairausvakuutuksen korvaamien lääkkeiden käyttö on turvallista. Kela kerää rekisteriinsä henkilötasolla tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääketoista. Rekisterin avulla ei ole kuitenkaan mahdollista suoraan seurata lääkkeiden käytön mahdollisia vaikutuksia sikiöön.

Fimean, 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 Fimealle välttämättömiä sen lakisääteisen valvontavelvoitteen vuoksi. Ainoa tapa saada kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta luotettavaa ja kattavaa perustietoa lääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ja vaikutuksista raskauden kulkuun, raskaana oleviin tai synnyttäneisiin naisiin, sikiöihin ja vastasyntyneisiin lapsiin on yhdistää viranomaistyönä Kelan tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääketoista THL:n syntymä-, epämuodos-

tuma- ja raskaudenkeskeyttämis-rekisterien tietoihin ja analysoida tätä aineistoa. Tämä oli toteutettavissa yhdistämällä Fimean, THL:n ja Kelan voimavarat, rekisteritiedot ja erityisosaaminen.

Nämä kolme tahoa solmivat 1.1.2008 sopimuksen Lääkehoito ja raskaus -hankkeen toteuttamiseksi. Tätä hanketta edelsi vuosien 2003–2007 Lääke ja raskaus -pilottihanke. Tässä raportissa on kuvattu projektin keskeiset tulokset raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä ja sen vaikutuksista vastasyntyneiden terveyteen ja epämuodostumien kokonaisuıntıvyyteen syntyneillä lapsilla tai raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2010.

Hankkeen ohjausryhmään kuului edustus kaikista yhteistyötahoista: Erkki Palva (Fimea), Ilona Autti-Rämö (Kela), Jaana Martikainen (Kela), Päivi Hämäläinen (THL), Mika Gissler (THL) ja Annukka Ritvanen (THL). Projektiryhmään kuului THL:stä Miia Artama, Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, Mika Gissler, Annukka Ritvanen, Tomas Punto ja Anna Heino, Kelasta Leena Saastamoinen ja Kristiina Tyrkkö, Fimeasta Marja-Leena Nurminen sekä Teratologisesta tietopalvelusta Heli Malm. Kirjoittajat kiittävät projektiryhmää ja ohjausryhmää kaikesta yhteistyöstä.

Erkki Palva

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen ohjausryhmän puheenjohtaja

Tiivistelmä

Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, Miia Artama, Mika Gissler, Anna Heino, Heli Malm, Annukka Ritvanen ja asiantuntijaryhmä. Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996–2010. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 20/2014. 92 sivua. Helsinki 2014. ISBN 978-952-302-182-2 (painettu); ISBN 978-952-302-199-0 (pdf)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön laajuutta Suomessa sekä arvioida raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta raskauteen, sikiöiden ja vastasyntyneiden lasten terveyteen sekä epämuodostumien esiintyvyyteen.

Tutkimusaineisto perustui kansallisiin terveysrekistereihin: Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämien syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kelan reseptitiedoston ja erityiskorvausoikeuksien tiedoston tietoihin. Tutkimusaineisto muodostui vuosina 1996–2010 syntyneistä lapsista tai raskaudenkeskeytyksistä (n = 1 018 227). Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeidenkäytön määrää ja laatua erikseen synnytykseen ja keskeytykseen päättyneille raskauksille. Lääkkeidenkäytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin arvioitiin lääkeryhmätasolla. Lääkeostoja tarkasteltiin kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana.

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö oli yleistä, sillä puolet synnyttäneistä naisista oli ostanut vähintään yhtä lääketta kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana ja joka neljäs ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Yleisimmin käytettiin antibiootteja. Synnyttäjät, joilla oli pitkäaikaissairauden vuoksi lääkkeisiin erityiskorvausoikeus, ja vanhemmat synnyttäjät käyttivät lääkkeitä muita yleisemmin. Synnyttäjien yleisimmät pitkäaikaissairaudet olivat astma (2,8 % synnyttäneistä), kilpirauhasen vajaatoiminta (0,8 % synnyttäneistä) ja epilepsia (0,8 % synnyttäneistä). Lääkeostoista (n = 1 391 099 ostoa) 34 prosenttia oli luokiteltu mahdollisesti haitalliseksi ja 4 prosenttia selkeästi haitalliseksi. Haitallisten lääkkeiden ostot vähenivät raskauden edetessä.

Lääkeostot raskauden aikana yleistyivät vuosina 1996–2010. Lääkkeitä ostaneiden osuus synnyttäjistä kasvoi 49 prosentista 59 prosenttiin. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus synnyttäneistä kasvoi 5,6 prosentista 7,7 prosenttiin. Masennuslääkkeiden, tulehduskipulääkkeiden sekä analgeettien ja antipyreettien käyttö kasvoi ja gynekologisten mikrobilääkkeiden käyttö väheni. Monet muutokset selittyivät lääkekorvausjärjestelmän muutoksilla.

Lääkealtistus kasvatti perinataaliongelmien riskiä. Ennenaikaisen syntymän ja pienipainoisuuden riskit olivat 20 % kohonneet lääkkeelle altistuneilla suhteessa altistumattomiin. Myös raskauden keston nähden suuripainoisuuden riski oli 27 prosenttia suurempi ja raskauden keston nähden pienipainoisuuden riski oli 13 prosenttia suurempi altistuneilla kuin altistumattomilla. Perinataalikuolleisuuden riski ei ollut suurempi lääkealtistuneilla kuin altistumattomilla. Monet kohonneet riskit kuitenkin selittyivät raskaana olleen naisen perussairaudella.

Lääkealtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja/tai kuukausi sitä ennen lisäsi hieman lapsen tai sikiön epämuodostumariskiä, samoin kuin raskaana

olevan naisen pitkäaikainen sairaus. Yleisesti havainnot vahvistivat jo tunnettuja ilmiöitä.

Tutkimuksessa käytetty rekisteripohjainen aineisto tuotti arvokasta tietoa lääkkeiden ja lääkeryhmien käytöstä ja lääkkeiden käytön muutoksesta 15 vuoden aikana. Aineisto on arvokas, ja sen pohjalta on julkaistu useita tieteellisiä artikkeleita kansainvälisissä lehdissä. Tutkimus osoittaa, että raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä, turvallisuutta ja mahdollisia haittavaikutuksia on mahdollista tutkia ja seurata yhdistämällä kansallisia rekisteritietoja. Suuresta aineistosta huolimatta uusien lääkkeiden tullessa markkinoille on edelleen tarve kerätä lisää aineistoa ja tutkia yhteyksiä tarkemmin.

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

Abstract

Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, Miia Artama, Mika Gissler, Anna Heino, Heli Malm, Annukka Ritvanen ja asiantuntijaryhmä. Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996–2010. [Maternal medicine use during pregnancy, risks for perinatal health and major congenital anomalies 1996-2010]. National Institute for Health and Welfare (THL). Report 20/2014. 92 pages. Helsinki, Finland 2014. ISBN 978-952-302-182-2 (printed); ISBN 978-952-302-199-0 (pdf)

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

The research data was based on the national health registers: the Medical Birth Register, Register on Induced Abortions and Malformation Register, all maintained by the National Institute for Health and Welfare. Information on maternal prescription medicine use and drug reimbursements was obtained from the Register on Reimbursed Drug Purchases and the Register on Medical Special Reimbursements, both maintained by Kela (Social Insurance Institution of Finland). The final research database consisted of all births and induced abortions in Finland between 1996 and 2010 ($n = 1\,018\,227$). Information on maternal drug purchases between a month prior to pregnancy and the end of pregnancy were included in the study.

Maternal drug use was common. Half of women giving birth had purchased at least one prescribed drug between one month prior to pregnancy and/or during the pregnancy. A quarter of women had purchased a drug during the first trimester. The most commonly purchased drugs were antibiotics. Drug purchases were more common among women entitled to a special reimbursement due to a chronic disease and among older women. The most common chronic diseases were asthma (2.8% of parturients), hypothyroidism (0.8%) and epilepsy (0.7%). According to pregnancy safety classification (FASS), the purchased drugs were potentially harmful in 34 percent of drug purchases and clearly harmful in four percent ($n = 1\,391\,099$ purchases). The number of harmful drug purchases decreased with advancing gestation.

Medicine use during pregnancy increased during the years from 1996-2010 from 49 percent of women giving birth to 59 percent. The proportion of women with a special reimbursement due to chronic disease increased from 5.6 percent to 7.7 percent. The purchases of antidepressants and antiinflammatory drugs increased. Many changes were due to changes in drug reimbursement policy.

Medicine use increased several perinatal health risks. The risk of preterm birth and low birth weight was 20 percent greater in those with drug exposure. The risk of large birth weight for gestational age was 27 percent greater and the risk for small birth weight for gestational age was 13 percent greater in children with exposure to

medicines. The risk for perinatal death was not greater for those with drug exposure. In most cases the observed risk in perinatal health outcomes could be explained by a maternal chronic disease.

Women with drug purchases during the first trimester of pregnancy and/or one month before pregnancy had a slightly higher risk for major congenital malformations. Maternal chronic disease also increased the risk. The results confirmed the already known connections between drug exposures and major congenital anomalies.

The continuous follow-up of medicine use during pregnancy and lactation, drug safety and possible harmful effects on the fetus are important. This study has also enabled the evaluation of drug use trends during the past 15 years. We show here that data collected from the national health registers offer reliable and extensive information for research purposes on drug use during pregnancy and potential adverse effects of drugs to the fetus and neonate. Although the dataset in this study was large, in the future it is important to maintain data collection for studies on newly marketed drugs and for more detailed research on the associations.

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

Sisällys

Esipuhe	3
Tiivistelmä	5
Abstract	7
Taulukko- ja kuvioluettelo	11
Taulukot	11
Kuviot	12
Lyhenteet	14
Johdanto	15
Miten lääkehaitat tulevat esiin?	15
Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito	16
Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?	16
Tutkimuksen tarkoitus	20
Aineisto ja menetelmät	21
Tutkimusaineiston muodostus rekisteritiedoista	21
Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit	22
Epämuodostumarekisteri	22
Kelan reseptitiedosto ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto	22
Käytetyt mittarit ja taustatekijät	22
Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja pitkäaikaissairaudet	23
Perinataaliterveys	24
Epämuodostumat	26
Tilastolliset menetelmät	28
Tulokset	30
Naisten lääkkeidenkäyttö raskausaikana ja taustatekijät	30
Synnytykseen johtaneet raskaudet	30
Keskeytykseen johtaneet raskaudet	43
Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja syntyneiden lasten perinataaliterveys..	53
Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja epämuodostumat	63
Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat	63
Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat	66
Pitkäaikaissairaus ja epämuodostumat	68
Tiivistelmät hankkeessa julkaistuista tutkimuksista	71
Pohdinta	74
Lähteet	76
Liite 1 Käsitteet ja määritelmät	79
Liite 2. Anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen pääryhmittäinen lääkeluokitus	83
Liite 3. Lääkkeiden raskaudenaikaista käyttöä koskeva turvallisuusluokitus	84

Liite 4. Kelan lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet.....	86
Liite 5. Kansainvälisen ICD-9-tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnosoiryhmät ja yhdistetyt diagnosoiryhmät	88
Liite 6. Tarkemmin seurattavat epämuodostumat	89
Liite 7. Tietolähteet	90

Taulukko- ja kuvioluettelo

Taulukot

- Taulukko 1. Raskaudenaikana selkeästi haitallisia lääkkeitä.
- Taulukko 2. Synnyttäneiden (n = 859 359) lääkkeidenkäyttö raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 3. Synnyttäneiden (n = 859 359) lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 4. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet synnyttäneillä sekä lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 5. Synnyttäneiden (n = 859 359) yleisimmin käyttämät lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana ATC-2 -tasolla. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 6. Lääkkeidenkäyttö keskeytetyn raskauden (n = 158 868) eri vaiheissa. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 7. Lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan raskaudenkeskeyttämisissä (n = 158 868). Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010.
- Taulukko 8. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet raskaudenkeskeyttämisissä sekä lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudenkeskeytykset 1996–2010.
- Taulukko 9. Yleisimmin käytetyt lääkeryhmät ATC-2-tasolla kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana raskaudenkeskeytyksissä. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 158 868).
- Taulukko 10. Perinataaliterveyden tarkastelun osalta tutkimukseen kuuluvien synnyttäjien ja syntyneiden lasten lukumäärät ja osuudet. Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n = 845 987).
- Taulukko 11. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisjakson mukaan. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n = 845 987).
- Taulukko 12. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeille altistuneiden perinataaliterveys lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla (liite 2). Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n = 845 987).

- Taulukko 13. Epämuodostumatapauksien kokonaisuintyvyys (1/10 000 syntynyttä lasta) diagnoosiryhmittäin sekä lääkelle altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Altistumisaika 1. raskauskolmannes ja/tai sitä edeltävä kuukausi. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n = 876 979).
- Taulukko 14. Raskaana olleen (synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen) naisen pitkäaikaissairaudelle altistuneiden lasten tai sikiöiden lukumäärä ja merkittävien epämuodostumatapausten lukumäärä. Pitkäaikais sairaudelle altistuneiden vertailu altistumattomiin (OR, 95 %:n luottamusväli). Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n = 876 979).

Kuviot

- Kuvio 1. Kelan korvaamien lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudet: synnytykset ja raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 1 018 227).
- Kuvio 2. Synnyttäneiden naisten lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n = 859 359).
- Kuvio 3. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-2-tasolla tupakoineilla ja tupakoimattomilla naisilla. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n = 859 359).
- Kuvio 4. Eri lääkkeiden lukumäärä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) ikäryhmittäin ja erityiskorvausoikeuden mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n = 435 976).
- Kuvio 5. Synnyttäneiden lääkkeitä (n = 1 391 099) turvallisuusluokituksen mukaan raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.
- Kuvio 6. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus synnyttäneistä (%) synnytyksen vuodelle. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n = 859 359).
- Kuvio 7. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-3-tasolla synnytyksen vuodelle. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n = 859 359).

- Kuvio 8. Lääkkeidenkäyttö raskaudenkeskeytyksissä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 158 868).
- Kuvio 9. Yleisimmin hankitut lääkeaineet tai lääkeaineyhdistelmät keskeytetyissä raskauksissa. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 158 868).
- Kuvio 10. Eri lääkkeiden lukumäärä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet (%) ikäryhmittäin ja erityiskorvausoikeuden mukaan raskaudenkeskeytyksissä. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 48 308).
- Kuvio 11. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-3-tasolla keskeytysvuoden mukaan. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 158 868).
- Kuvio 12. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisen mukaan (%) syntyneistä lapsista. Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n = 845 987).
- Kuvio 13. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisen keston mukaan Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n = 845 987).
- Kuvio 14. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) ICD-9-diagnosiryhmittäin (liite 5). Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n = 876 979).
- Kuvio 15. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1 -tasolla. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n = 876 979).

Lyhenteet

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical, anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokitus
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
Fimea	Finnish Medicines Agency, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
ICD	International Classification of Diseases, kansainvälinen tautiluokitus
ICBDSR	International Clearinghouse for Birth Defects
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
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Johdanto

Huoli ja tietoisuus lääkkeiden aiheuttamista sikiöhaitoista lisääntyivät sen jälkeen, kun talidomidin todettiin aiheuttaneen lähes 10 000:n vaikeasti vammautuneen lapsen syntymän 1950–1960 lukujen vaihteessa. Lääkkeiden turvallisuuden tutkiminen raskauden ja sikiön kannalta raskaana olevilla naisilla on eettisistä syistä rajoitettua. Epämuodostumat ovat harvinaisia, mutta suuret rekisteriaineistot mahdollistavat niiden esiintyvyyden selvittämisen. Toistaiseksi valtaosasta lääkkeitä ei ole riittävästi tutkittua tietoa niiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden arvioimiseksi. Lääkeyritykset ja viranomaiset ovat kannanotoissaan varovaisia, ja lääkärin on vaikea löytää luotettavaa tietoa eri valmisteiden turvallisuudesta harkitessaan lääkitystä raskaana olevalle tai raskautta suunnittelevalle naiselle.

Yli puolet suomalaisista raskaana olevista naisista käyttää vähintään yhtä lääketta raskauden aikana (Artama ym. 2009). Itsehoitolääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ei Suomessa ole tehty kattavaa tutkimusta. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todetaan noin 2–5 prosentilla vastasyntyneistä eli keskimäärin 2000 lapsella vuosittain (THL 2014). Synnynnäiseen epämuodostumaan johtavia syitä ei läheskään aina pystytä selvittämään. Kaikista epämuodostumatapauksista noin joka kymmenennen arvioidaan aiheutuvan ulkoisista tekijöistä, ja näistä vain osa johtuu raskaudenaikaisesta 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 lääkkeitä 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 sisältämän lääkeaineen lisäksi riskiin vaikuttavat annostus ja raskauden vaihe.

Kahden hedelmöityksen jälkeisen viikon aikana varsinaisten epämuodostumien synnyn riski on pieni. Tarpeeksi voimakas haitallinen altistuminen voi tässä vaiheessa johtaa lähinnä varhaiseen keskenmenoon. Jotkut lääkkeet (esim. synteettiset A-vitamiinjohdokset) säilyvät kuitenkin pitkään elimistössä vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeenkin. Sikiön elimet alkavat kehittyä kuukautisten pois jäämisen aikoihin ja vahingollinen altistuminen voi aiheuttaa epämuodostumia ensimmäisten 5–10 raskausviikon aikana. Keskushermosto kehittyy ja on altis haitallisille vaikutuksille koko raskauden ajan.

Jotkut lääkkeet voivat olla sikiölle haitallisia erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen (esim. verenpainelääkkeinä käytettävät reniini-angio-

tensiinijärjestelmään 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 vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riski näyttäisi kasvavan (Kieler ym. 2012).

Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito

Raskaana olevan naisen hyvinvointi turvaa osaltaan sikiön ja syntyvän lapsen kehitystä, eikä raskaana olevan naisen perussairauden vuoksi käytössä olevaa tärkeää lääkitystä saa raskauden takia 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. 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 pitkäaikaissairauksia, joita joudutaan myös raskauden aikana hoitamaan lääkkeillä, ovat mm. psykiatriset sairaudet, diabetes, astma, verenpainetauti ja autoimmuunitaudit. Pitkäaikaissairauksien hoidossa käytössä olevista lääkkeistä on rekisteritutkimuksiin perustuen todettu, että niiden käyttö jatkuu myös raskauden aikana (Malm ym. 2003), mutta kuuriluontoisesti käytettävissä lääkeshoidoissa lääkemääräyksiä noudattaminen raskauden aikana on puutteellista (De Jong-Van den Berg ym. 1999).

Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?

Tietoa ja kokemusta raskaudenaikaisesta lääkityksestä ja lääkityksen aiheuttamista mahdollisista sikiövaikutuksista kertyy tilanteista, joissa lääkehoito on raskaana olevan naisen sairauden hoidon kannalta välttämätön tai lääkkeelle altistutaan aikana, 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

Taulukko 1. Raskaudenaikana selkeästi haitallisia lääkkeitä.

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 %) vaikeisiin keskushermosto- ja sydänpämuodostumiin. Lääkeaineet säilyvät elimistössä vielä lääkkeen käytön 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 ja multippelin myelooman 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)

esiintyvyydessä tulevat esiin. Lisäksi lääkkeet aiheuttavat vaikutusmekanisminsa mukaan "tyyppiepämuodostumia" tai tyypillisiä epämuodostumien yhdistelmiä eli 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 raskauksia, joissa altistuminen on tapahtunut herkässä sikiön kehitysvaiheessa, jotta voidaan riittävän varmasti osoittaa lääkkeen ja sikiöhaitan välinen yhteys.

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

Tutkimus voidaan tehdä myös lähtemällä lopputulosmuuttujasta, kuten epämuodostumasta. Tällöin tiedot näiden naisten raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä kerätään takautuvasti niiltä naisilta, joiden raskaudessa sikiöllä tai syntyneellä lapsella on havaittu kyseinen poikkeavuus. Tällöin ongelmiksi saattavat muodostua sopivan verrokkiryhmän valitseminen, verrokkien kannustaminen tutkimukseen osallistumiseen sekä raportointi- ja muistiharha. 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 kätilöiden keräämät ja rekisteriin merkityt lääketiedot voivat nekin osoittautua puutteellisiksi.

Erinomainen tutkimustapa on hyödyntää jo olemassa olevia rekisteriaineistoja. Rekisteritietojen kattavuus ja luotettavuus vaihtelevat suuresti maittain ja rekistereittäin. Kaikissa Pohjoismaissa on hyödynnetty kansallisia syntymä- ja epämuodostumarekisterien tietoja yhdistäen niitä neuvolahaastatteluun tai apteekki- tai lääkekorvausrekistereihin perustuviin tietoihin (Artama ym. 2013; Kieler ym. 2012; Malm ym. 2011; Lennestäl ja Källén 2007; Nørgård ym. 2007). Suomen valtakunnalliset terveysrekisterit tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden selvittää raskaudenaikaisen lääkityksen ja sikiövaurioiden yhteyttä. Rekisterien suuren kattavuuden ja luotettavuuden lisäksi Suomessa ja Tanskassa on muista Pohjoismaista poiketen mahdollisuus sisällyttää tutkimukseen myös tiedot kaikista raskaudenkeskeytyksistä. Si-

kiödiagnostiikan parantuessa tämä tieto on tärkeä epämuodostumien esiintyvyyttä tarkasteltaessa.

Yhdistämällä Kelan tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääkeostoista Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) syntymä-, epämuodostuma- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tietoihin saadaan tiedot potentiaalisesta raskaudenaikaisesta lääkealtistumisesta sairausvakuutuksen korvaamille lääkkeille. Kaikissa rekistereissä oleva synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden naisten henkilötunnus ja syntyneen lapsen henkilötunnus tai syntymä-/keskeyttämisspäivä tekevät mahdolliseksi tietojen yhdistämisen rekisteritietojen tutkimuskäyttöä ohjaavia lakeja noudattaen. Rekisterien tiedot ovat kattavia, eivätkä tutkimus-, raportointi-, valikoitumis- tai muistiharhat vaikuta tuloksiin. Tiedonkeruun jatkuessa pidempään on mahdollista selvittää myös harvinaisia lääke- ja epämuodostumayhdistelmiä sekä altistumisen pitkäaikaisvaikutuksia.

Tutkimuksen tarkoitus

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tarkoituksena on selvittää:

1. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön määrää ja muutosta vuosina 1996–2010
2. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön vaikutusta vastasyntyneiden lasten terveyteen ja
3. epämuodostumien kokonaisesiintyvyyttä eri lääkkeitä raskauden aikana käyttäneiden naisten syntyneillä lapsilla tai raskaudenkeskeytyksissä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineiston muodostus rekisteritiedoista

Tutkimusaineisto muodostettiin yhdistämällä THL:n syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kelan reseptitiedoston ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston tietoja. Erityiskorvausoikeuksien tiedosto sisältää erityiskorvausoikeudet sekä rajoitetut peruskorvausoikeudet. Aineisto muodostettiin ensin vuosien 1996–2006 tiedoista ja sitä täydennettiin myöhemmin vuosien 2007–2008 ja 2009–2010 tiedoilla kahdessa päivityksessä. Tämän raportin tulokset kattavat vuosien 1996–2010 välisenä aikana tapahtuneet synnytykset ja raskaudenkeskeytykset Suomessa.

Aineisto muodostettiin THL:ssa yhdistämällä sen ylläpitämien lisääntymisrekisterien tiedot. Lapsen syntymäpäivän/sikiön keskeyttämispäivän ja raskauden keston perusteella määriteltiin lääke- ja lääkkeiden erityiskorvausoikeustietojen poimintarajapäivämäärät: kolme kuukautta ennen raskauden alkua ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Lääketiedot poimittiin vuosilta 1995–2010, koska aineistossa olivat mukana syntymät vuoden 1996 alusta, ja lääkealtistus huomioidaan raskauden ajalle ja kolme kuukautta sitä ennen. Tietojen poimintaedellytyksenä oli, että raskaana olleella oli suomalainen henkilötunnus, hänen raskautensa oli päättynyt synnytykseen tai keskeytykseen Suomessa ja että lapsen syntymäpäivä tai raskauden keskeyttämispäivä oli tiedossa. Määriteltyjen poimintarajapäivien perusteella poimittiin tiedot Kelan reseptitiedostosta ja erityiskorvausoikeuksien tiedostosta.

Lopullinen tutkimustietokanta muodostettiin ensin luomalla yhdistelmäavain, joka sisälsi kunkin rekisterin oman satunnaisen tapausnumeron sekä näitä yhdistävät salatut lapsi-, äiti- ja monisikiökoodit niin, että kunkin rekisterin tiedot pysyivät erillisinä. Yksittäiset henkilön tunnistamisen mahdollistavat tiedot poistettiin ja yhdistelmäavaimen avulla tutkimusaineistoon poimittiin vain pseudonymisoituja taustatietoja.

THL ja Kela luovuttavat ylläpitämiensä rekisterien tietoja tieteelliseen tutkimukseen lainsäädännöllisten edellytysten täytyessä viranomaisluvalla. Tämän tutkimuksen tiedot saatiin ja yhdistettiin Fimean (aiemmin Lääkelaitos), THL:n (aiemmin Stakes) ja Kelan välisellä sopimuksella. Stakesin tutkimuseettinen toimikunta antoi tutkimukselle puoltavan lausunnon vuonna 2008. Tietosuojavalvutettua kuultiin asianmukaisesti. Tutkimus tehtiin pelkästään rekisteritietojen perusteella eikä tutkittaviin oltu yhteydessä.

Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit

THL:n syntymärekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2010 synnyttäneistä ja heidän lapsistaan. Raskaudenkeskeyttämisrekisteristä poimittiin tiedot naisista, joiden raskaus keskeytettiin vuosina 1996–2010. Aineistoon poimittiin alun perin tiedot yhteensä 1 019 299 synnyttäjistä ja raskauden keskeyttäneestä naisesta. Aineistoon tehtiin sekä poistoja (puutteellisia henkilötunnuksia, tuplatapauksia, puuttuva tieto raskauden kestosta) että täydennyksiä (epämuodostumarekisteristä löytyneitä, muista rekistereistä puuttuneita tapauksia) jälkeen naisten tapausmäärä tutkimusaineistossa oli yhteensä 1 018 227 (synnyttäneitä $n = 859\,359$, raskauden keskeyttäneitä $n = 158\,868$), sekä 872 910 syntynyttä lasta ja 158 530 sikiötä.

Epämuodostumarekisteri

THL:n epämuodostumarekisteriin kerätään valtakunnallisesti tiedot elävänä ja kuolleena syntyneillä lapsilla sekä sikiöillä todetuista synnynnäisistä epämuodostumista eli kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksista. Epämuodostumarekisteristä poimittiin ensin tiedot vuosina 1996–2010 syntyneistä lapsista tai sikiöistä ja heidän äideistään. Poistojen jälkeen aineistossa oli yhteensä 33 373 synnyttäjä ja lapsi -paria tai raskauden keskeyttänyt nainen ja sikiö -paria.

Kelan reseptitiedosto ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

Aineiston poistojen ja täydennysten jälkeen poimittiin Kelan reseptitiedostosta vuosilta 1995–2011 sairausvakuutuksen korvaamat lääkeostot kullekin aineistoon kuuluvalla synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle ($n = 1\,018\,277$): kolme kuukautta ennen raskauden alkua, raskauden aikana ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Erityiskorvausoikeuksien tiedostosta poimittiin kaikki voimassaolevat erityiskorvausoikeudet ja rajoitetut peruskorvausoikeudet vuosilta 1995–2011 kullekin synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle raskauden ajalta.

Käytetyt mittarit ja taustatekijät

Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä ja lääkkeiden vaikutuksia perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Tarkasteluissa joihinkin raskauden vaiheisiin liitettiin yksi kuukausi ennen raskautta, jotta saataisiin analysoitua myös tapaukset, joissa raskaus oli alkanut arvioitua aiemmin. Lisäksi elimistössä olevat lääkeaineet saattoivat vaikuttaa terveyteen, vaikka lääkeosto oli tapahtunut aikaisemmin. Raskautta edeltävä kuukausi otettiin mukaan myös, jotta voitaisiin huomioida erityiskorvattavien lääkkeiden mahdolliset ostot huomioiden se, että pitkäaikaisessa käytössä olevia lääkkeitä hankitaan Suomessa usein kolmen kuukauden erä kerrallaan. Lääkeostolla tarkoitetaan samalla kerralla yhdellä lääkemääräyksellä toimitettua yhden valmisteen lääkemäärää.

Lääkeostojen ja lääkkeitä ostaneiden määriä tarkasteltiin lääkeryhmittäin kaikilla ATC-luokituksen tasoilla (ATC1-5) (Fimea 2010 ja liite 2) sekä tutkimuksessa käytetyn turvallisuusluokituksen mukaan (todennäköisesti turvalliset, mahdollisesti haitalliset, selkeästi haitalliset) (liite 3). ATC-luokituksen karkein taso 1 luokittelee lääkkeet niiden kohteena olevan tautiryhmän mukaan, kuten sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet pääluokkaan C. ATC-luokituksen tarkin taso ilmaisee lääkkeen sisältämän lääkeaineen tai lääkeaineiden yhdistelmän, esimerkiksi C10AA01 on simvastatiinin ATC-koodi. Lääkeryhmittäisiä tarkasteluja tehtiin myös raskauden vaiheen, synnyttäneen tupakoinnin ja synnytys- tai keskeyttämisen vuoden mukaan. Aineistosta selvitettiin lisäksi käytettyjen eri lääkeaineiden tai lääkeaineyhdistelmien määrää sekä lääkeostojen määrää raskautta kohti. Aineiston analyyseistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Pitkäaikaissairauksia tutkittiin Kelan erityiskorvausoikeuksien perusteella, eli tarkastelemalla erityiskorvausoikeuksien tiedot ja tiedot rajoitetuista peruskorvauksista (liite 4). Kelan myöntämän erityiskorvausoikeuden katsottiin olevan voimassa raskauden aikana eli kaikissa raskauden vaiheissa, kun yksikin päivä oikeuden voimassaoloajasta osui raskausajalle.

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja pitkäaikaissairaudet

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

Lääkkeidenkäyttöä tarkasteltiin seuraavien taustatekijöiden mukaan:

- voimassa oleva erityiskorvausoikeus pitkäaikaissairauden lääkkeisiin raskauden aikana (kyllä, ei)
- ikä synnytys- tai raskaudenkeskeytyshetkellä (alle 20, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40 vuotta tai enemmän)
- pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä (0, 1, 2, 3 tai enemmän)
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, TYKS) vuonna 2010
- asuinkuntaan perustuva sairaanhoitopiiri (Helsinki ja Uusimaa, Varsinais-Suomi, Satakunta, Kanta-Häme, Pirkanmaa, Päijät-Häme, Kymenlaakso, Etelä-Karjala, Etelä-Savo, Itä-Savo, Pohjois-Karjala, Pohjois-Savo, Keski-Suomi, Etelä-Pohjanmaa, Vaasa, Keski-Pohjanmaa, Pohjois-Pohjanmaa, Kainuu, Länsi-Pohja ja Lappi) tai Ahvenanmaan maakunta vuonna 2010
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä tai muu)

- raskaudenaikainen tupakointi (ei, kyllä) (vain synnytykseen päätyneistä raskauksista). Tieto synnyttäneiden naisten tupakoinnista saatiin syntymärekisteristä. Tarkastelussa naisen katsottiin tupakoineen raskauden aikana, vaikka hän olisi lopettanut tupakoinnin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Tarkasteltaessa lääkkeidenkäyttöä raskauden eri vaiheissa käytettiin seuraavaa jaottelua:

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

Perinataaliterveys

Naisten raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön ja syntyneen lapsen perinataaliterveyden välistä yhteyttä tarkasteltiin elävänä tai kuolleena syntyneillä yksisikiöisillä lapsilla (n = 845 987). Synnyttäjän raskautta edeltävän kuukauden ja raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta vastasyntyneiden terveyteen tarkasteltiin seuraavilla vertailuilla:

- altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana: synnyttäjä käyttänyt lääkettä vs. synnyttäjä ei käyttänyt lääkettä
- altistuminen raskauden eri vaiheissa: synnyttäjä käyttänyt lääkettä vs. synnyttäjä ei käyttänyt lääkettä
 - 1 kuukausi ennen raskautta
 - 1. raskauskolmannes
 - 2. raskauskolmannes
 - 3. raskauskolmannes
- lääkealtistuminen jatkuvuuden mukaan:
 - synnyttäjä käyttänyt lääkettä raskauden aikana jatkuvasta (1 kuukausi ennen raskautta sekä kaikissa 1.–3. raskauskolmanneksissa synnytykseen saakka)
 - synnyttäjä käyttänyt lääkettä raskauden aikana, mutta ei jatkuvasti
 - ei raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä

Tarkastelut tehtiin ensin yleisellä tasolla, jossa huomioitiin minkä tahansa lääkkeen käyttö. Lääkekohtaisissa tarkasteluissa ei huomioitu muiden lääkkeiden käyttöä. Tällöin verrattiin synnyttäjiä, jotka olivat käyttäneet kyseistä lääkettä niihin, jotka eivät olleet sitä käyttäneet. Vertailuryhmän tapaukset olivat siis mahdollisesti käyttäneet joitain lääkkeitä, mutta eivät tarkastelussa olevaa lääkettä. Vertailuryhmänä ei käytetty pelkästään tapauksia, joissa synnyttäjä ei ollut käyttänyt mitään lääkkeitä tarkastelujakson aikana, koska sekä tarkasteltavalle lääkkeelle altistuneiden että sille

altistumattomien ryhmässä synnyttäjät olivat käyttäneet myös muita lääkkeitä. Lisäksi synnyttäjillä olisi ollut pitkäaikaissairauksia ja muiden lääkkeiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkkeelle altistuneiden ryhmässä, mikä olisi vakiointien ongelmallisuuden vuoksi voinut vääristää vertailutuloksia.

Tiedot vastasyntyneiden perinataaliterveydestä perustuvat syntymärekisterin tietoihin. Rekisterin tiedot raskauden kestosta ja syntymäpainosta kuuluvat tietoihin, jotka THL aina tarkistaa sairaalasta, jos niitä epäillään virheellisiksi tai tietoja puuttuu. Niiden luotettavuuden on todettu olevan vähintään hyvä (Gissler ym. 1993 ja 1995). Syntymärekisterin tieto kuolleena syntymisestä tai kuolemasta ensimmäisen elinviikon aikana tarkistetaan ja täydennetään Tilastokeskuksen kuolemansyyaineistosta, joten tämän jälkeen syntymärekisterin kuolintiedot ovat luotettavia (Gissler ym. 1994). Kuolleisuustiedot yhden viikon iän jälkeen yhden vuoden ikään asti perustuvat Tilastokeskuksen kuolemansyrekisterin tietoihin.

Perinataaliterveyden mittareina käytettiin neljää eri muuttujaa seuraavin jaottein:

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

Lisäantymisterveysmittarit suhteutettiin kaikkiin syntyneisiin. Syntyneisiin ei laskettu raskaudenkeskeytyksiä, joita tehtiin Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston (Valvira) luvalla 22+0–24+0 raskausviikoilla kansallisen ICD-10-tautiluokituksen synnytyksen määritelmän mukaisesti.

Synnyttäjien taustatekijät vaikuttavat lasten raskaudenaikaiseen lääkealtistumiseen. Esimerkiksi lääkkeidenkäyttö lisääntyy äidin iän mukana perussairauksien yleistyessä. Sen takia raskaudenaikaisen 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, tai TYKS) vuonna 2010 ja
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä tai muu).

Lapsen syntymävuotta ei käytetty vakioinnissa, koska rekisterien sisällössä tai terveydenhuollossa ei tapahtunut vuosina 1996–2010 merkittäviä muutoksia, joiden

vuoksi vakiointi olisi ollut tarpeen. Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän pitkäaikaissairauksia. Perinataaliterveyttä tarkasteltiin ATC-luokituksen 1–5-tasoilla (Fimea 2010).

Lääkekohtaisissa tarkasteluissa käytettiin ainoastaan seuraavia raskaudenaikaisen lääkealtistusjaksoja:

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

Pienten tapausmäärien vuoksi myös perinataaliterveyden mittareita käytettiin suppeampaa erottelua:

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

Epämuodostumat

Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön ja epämuodostumien esiintyvyyden välisen yhteyden tarkastelut tehtiin vuosina 1996–2010 elävänä tai kuolleena syntyneille lapsille (elävänä syntyneet $n = 869\,806$, kuolleena syntyneet $n=3\,104$) ja sikiöperusteella tehtyjen raskaudenkeskeytysten sikiöille ($n=4\,069$), yhteensä tapauksia 876 979. Tutkimusaineistoon poimittiin tapaukset, jotka oli hyväksytty epämuodostumarekisteriin: Suomessa elävänä tai kuolleena syntyneet lapset tai sikiöperusteella keskeytettyjen raskauksien sikiöt, joilla oli todettu ainakin yksi merkittävä synnyttäjänsä epämuodostuma ja joiden kohdalla synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen oli asunut synnytyksen tai raskauden keskeyttämisen ja pääosin myös raskauden aikana Suomessa.

Epämuodostumarekisteristä poimittiin rekisteriin syntyneiden lasten ja sikiöperusteella tehtyjen raskaudenkeskeytysten epämuodostumatiedot. 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),
- raskaudenaikainen tupakointi (kyllä, ei, ei tietoa) ja
- muiden lääkkeiden käyttö (kyllä, ei)

Näitä edellä mainittuja muuttujia ei käytetty tarkasteltaessa lääkealtistumista yleisellä tasolla.

Kaikissa ryhmien välisissä tarkasteluissa ei ollut mahdollista vakioida useamman muuttujan mukaan joko lääkkeelle altistuneiden ja/tai epämuodostumatapausten pienen lukumäärän vuoksi. Lapsen syntymävuotta tai raskauden keskeyttämivuotta ei käytetty vakioinnissa, koska rekisterien sisällössä, terveydenhuollossa tai epämuodostumien diagnostiikassa ei tapahtunut vuosina 1996–2010 merkittäviä muutoksia, joiden vuoksi vakiointi olisi ollut tarpeen.

Lapsen tai sikiön lääkealtistumista tarkasteltiin ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaissairauksia, jonka vuoksi nainen oli ostanut ja/tai käyttänyt kyseistä Kelan korvaamaa lääkettä. Tiedot pitkäaikaissairauksista perustuivat erityiskorvausoikeuksiin.

Analyyseissä tarkasteltiin vain merkittäviä epämuodostumia, poikkeuksena eräät tarkemmin seurattavat epämuodostumat, joissa olivat mukana myös tietyt lievemmat epämuodostumat. Lieviksi poikkeavuuksiksi tulkittiin EUROCATin (European Surveillance of Congenital Anomalies: www.eurocat.ulster.ac.uk) poissulkulistan mukaiset pienet synnyttäjästä poikkeavuudet. Merkittävänä epämuodostumatapauksena pidettiin lasta tai sikiötä, jolla oli vähintään yksi merkittävä epämuodostuma. Muiden katsottiin kuuluvan vertailuryhmään. Epämuodostumatarkasteluissa 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 kokonaisiintyvyyttä ja riskiä. Nämä tarkastelut tehtiin sekä yleisellä minkä tahansa lääkkeen käytön huomioivalla tasolla, että yksityiskohtaisemmin lääkeryhmittäin ATC-luokituksen ATC-1-, ATC-3- ja ATC-5-tasoilla (Fimea 2010). Tarkasteluja ei tässä tutkimuksessa kuitenkaan tehty järjestelmällisesti 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. Analyyseistä jätettiin pois perusvoitteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

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

keiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkkeellisten ryhmässä, mikä olisi voinut vääristää vertailutuloksia.

Yksityiskohtaisemmat epämuodostumatarkastelut tehtiin ICD-9-tautiluokituksen mukaisesti diagnoosiryhmittäin ja näistä yhdistettyjen diagnoosiryhmien mukaan (liite 5). Kukin epämuodostumatapaus laskettiin yksittäiseen epämuodostumadiagnoosiryhmään vain kerran, mutta sama tapaus saattoi esiintyä useammassa eri diagnoosiryhmässä, jos eri elinryhmiin kuuluvia epämuodostumia oli useampia.

Tarkemmin seurattavia epämuodostumia tarkasteltiin ICBDSR:n (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) luokittelun mukaisesti (liite 6). Yksityiskohtaisempaa tietoa käytetystä epämuodostumaluokittelusta ja epämuodostumien määritelmästä löytyy kyseisen järjestön kotisivuilta (<http://www.icbdsr.org>) ja epämuodostumarekisterin osalta THL:n sivuilta (www.thl.fi/tilastot/epamuodostumat).

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden naisten käyttämien lääkkeiden lukumäärän suhteen lääkeryhmittäin ATC-1-, ATC-3- ja ATC-5-tasoilla. Lääkkeiden määrä luokiteltiin ATC-luokkien lukumäärän mukaan: oliko synnyttäjällä tai raskauden keskeyttäneellä naisella ollut käytössä 0, 1, 2 tai vähintään kolmeen (≥ 3) eri ATC-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. Vertailuryhminä olivat synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen tarkasteltavalle sairaudelle altistumattomat ja/tai muulle pitkäaikaiselle sairaudelle altistuneet lapset tai sikiöt. Lääkkeidenkäyttöä ei huomioitu näissä tarkasteluissa.

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

Tilastolliset menetelmät

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

Lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön tarkasteluissa selvitettiin äidin asuinalueen ja tupakoinnin yhteyttä lääkkeidenkäytön yleisyyteen. Analyysissä sekoittavana tekijänä huomioitiin raskaana olleen naisen ikä synnytyshetkellä (vain synnytykset).

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliongelmien esiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyysissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin synnyttäjän ikä synnytyshetkellä, pariteetti, synnyttäjän asuinkuntaan perustuva

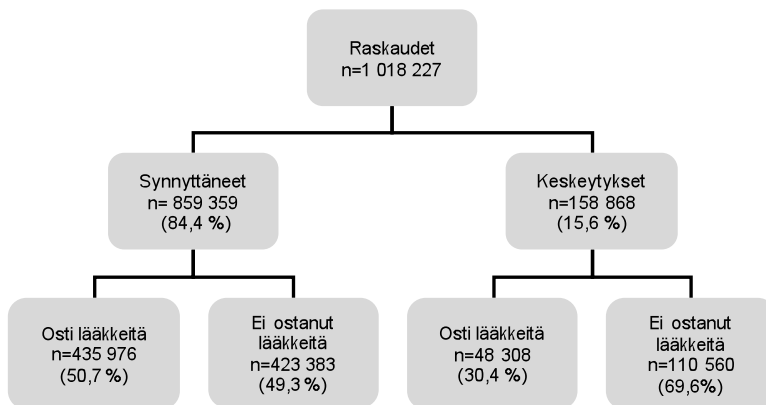
yliopistollisen sairaalan vastuualue ja synnyttäjän ammattiin perustuva sosioekonominen asema. Analyyseihin otettiin mukaan vain yksisikiöisinä syntyneet lapset. Tarkastelut ja taustatekijöiden vakioinnit tehtiin ainoastaan niille lääkaineille, joille oli altistunut vähintään 50 vastasyntyntä koko tutkimusajanjaksona.

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien ja epämuodostumataapauksien kokonaisesiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyyseissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä synnytys- tai raskauden keskeyttämishetkellä, pariteetti, raskaudenaikainen tupakointi ja muiden lääkkeiden käyttö.

Tulokset

Naisten lääkkeidenkäyttö raskausaikana ja taustatekijät

Lääkkeidenkäytön määrää ja laatua tarkasteltiin raskauksittain riippumatta sikiöiden tai syntyneiden lasten lukumäärästä kyseisessä raskaudessa. Tarkasteltuun aineistoon kuului kaikkiaan 1 018 227 raskautta (kuvio 1). Näistä 859 359 johti synnytykseen ja 158 868 raskautta keskeytettiin. Synnyttäneistä naisista 50,7 prosenttia osti sairausvakuutuksesta korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana. Vastaava osuus raskauden keskeyttäneillä naisilla oli 30,4 prosenttia.



Kuvio 1. Kelan korvaamien lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudet: synnytykset ja raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n = 1 018 227).

Synnytykseen johtaneet raskaudet

Lääkkeidenkäyttö raskauden eri vaiheissa

Lääkkeidenkäytössä raskauden eri vaiheissa ei ollut suurta vaihtelua. Kaikkiaan 50,7 prosenttia synnyttäneistä naisista hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (taulukko 2). Ainakin kerran kolmen raskauskolmanneksen aikana lääkkeitä osti 46,9 prosenttia naisista. Jokaisen yksittäisen raskauskolmanneksen aikana noin joka neljäs synnyttäneistä naisista oli ostanut vähintään yhden korvattavan lääkkeen. Lääkeostojen määrä oli ensimmäisellä raskauskolmanneksella hieman toista ja kolmatta suurempi, mutta erityiskorvattuja lääkkeitä hankkineiden määrä oli taas ensimmäisellä raskauskolmanneksella vähän muita kolmanneksia pienempi.

Taulukko 2. Synnyttäneiden (n = 859 359) lääkkeidenkäyttö raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.

Raskauden vaihe	Lääkkeitä ostaneet		Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet			Lääkeostot	
	n	%	n	%	% ¹	n	ostajaa kohti
1 kuukausi ennen	122 622	14,3	11 931	1,4	20,6	209 752	1,7
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	266 857	31,1	30 810	3,6	53,2	623 112	2,3
1. raskauskolmannes	206 565	24,0	26 131	3,0	45,1	411 708	2,0
2. raskauskolmannes	206 691	24,1	28 932	3,4	50,0	382 256	1,8
3. raskauskolmannes	206 150	24,0	28 794	3,4	49,7	384 191	1,9
1.-3. raskauskolmannes	403 081	46,9	38 353	4,5	66,3	1 179 695	2,9
1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1.-3. raskauskolmannes	435 976	50,7	39 371	4,6	68,0	1 391 099	3,2
3 kuukautta raskauden jälkeen	294 990	34,3	24 880	2,9	43,0	558 671	1,9

¹ Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista

Kaikkiaan synnyttäneet naiset tekivät raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 1 391 099 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa (taulukko 3). Näistä 87,3 prosenttia oli peruskorvattuja ja 12,7 prosenttia erityiskorvattuja lääkkeitä.

Ikä

Kaikkien vuosina 1996–2010 synnyttäneiden naisten keski-ikä oli 29,4 vuotta. Korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankkineiden keski-ikä oli 30,6 vuotta. Vanhemmissa ikäryhmissä lääkkeidenkäyttö oli yleisempää (taulukko 3). Alle 25-vuotiaista synnyttäjistä korvattuja lääkkeitä hankki 46,9 prosenttia, kun 35 vuotta täyttäneistä lääkkeitä hankkineiden osuus oli 55,6 prosenttia. Pitkäaikaissairaudet olivat yleisempiä vanhemmissa ikäryhmissä ja vanhemmat ikäryhmät ostivat myös enemmän erityiskorvattuja lääkkeitä ja keskimäärin enemmän lääkeostojen yleisesti.

Taulukko 3. Synnyttäneiden (n=859 359) lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.

			Lääkkeitä ostaneet		Erityiskorvaukseen oikeutetut		Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet			Lääkeostot	
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹	n	ostajaa kohti
Yhteensä	859 359	100,0	435 97	50,7	57 880	6,7	39 371	4,6	68,0	1 391 099	3,2
Ikäryhmä											
Alle 20-vuotiaat	23 176	2,7	10 924	47,1	1 028	4,4	613	2,6	59,6	28 358	2,6
20–24-vuotiaat	140 542	16,4	65 878	46,9	7 351	5,2	4 773	3,4	64,9	182 708	2,8
25–29-vuotiaat	274 801	32,0	134 30	48,9	16 922	6,2	11 494	4,2	67,9	403 015	3,0
30–34-vuotiaat	264 170	30,7	137 70	52,1	18 832	7,1	12 910	4,9	68,6	451 531	3,3
35–39-vuotiaat	127 108	14,8	70 031	55,1	10 709	8,4	7 451	5,9	69,6	255 320	3,6
Vähintään 40-vuotiaat	29 562	3,4	17 129	57,9	3 038	10,3	2 130	7,2	70,1	70 167	4,1
Pariteetti											
0	356 875	41,5	180 49	50,6	23 360	6,5	16 159	4,5	69,2	594 451	3,3
≥1	500 900	58,3	254 78	50,9	34 433	6,9	23 155	4,6	67,2	794 287	3,1
Ei tietoa	1 584	0,2	699	44,1	87	5,5	57	3,6	65,5	2 361	3,4
Yliopistollisen sairaalan vastuualue											
HYKS	300 104	34,9	152 98	51,0	17 867	6,0	12 343	4,1	69,1	495 442	3,2
TYKS	108 179	12,6	56 248	52,0	6 971	6,4	4 789	4,4	68,7	179 752	3,2
TaYS	191 506	22,3	94 430	49,3	12 581	6,6	8 439	4,4	67,1	294 576	3,1
KYS	126 038	14,7	65 008	51,6	9 952	7,9	6 502	5,2	65,3	209 907	3,2
OYS	132 672	15,4	67 188	50,6	10 491	7,9	7 288	5,5	69,5	211 109	3,1
Ei tietoa	860	0,1	117	13,6	18	2,1	10	1,2	55,6	313	2,7
Sairaanhoidopiiri											
Helsinki ja Uusimaa	257 476	30,0	131 66	51,1	15 075	5,9	10 428	4,1	69,2	427 910	3,2
Varsinais-Suomi	70 541	8,2	37 759	53,5	4 621	6,6	3 143	4,5	68,0	122 569	3,2
Satakunta	33 548	3,9	16 774	50,0	2 074	6,2	1 475	4,4	71,1	52 165	3,1
Kanta-Häme	26 042	3,0	13 545	52,0	1 820	7,0	1 266	4,9	69,6	44 412	3,3
Pirkanmaa	75 864	8,8	37 734	49,7	5 121	6,8	3 397	4,5	66,3	120 759	3,2

Päijät-Häme	30 375	3,5	14 274	47,0	1 682	5,5	1 118	3,7	66,5	41 865	2,9
Kymenlaakso	24 515	2,9	12 411	50,6	1 527	6,2	1 052	4,3	68,9	39 580	3,2
Etelä-Karjala	18 113	2,1	8 906	49,2	1 265	7,0	863	4,8	68,2	27 952	3,1
Etelä-Savo	13 511	1,6	6 758	50,0	939	6,9	576	4,3	61,3	20 466	3,0
Itä-Savo	6 905	0,8	3 585	51,9	584	8,5	393	5,7	67,3	11 178	3,1
Pohjois-Karjala	24 246	2,8	12 117	50,0	2 102	8,7	1 383	5,7	65,8	38 716	3,2
Pohjois-Savo	37 532	4,4	21 416	57,1	3 211	8,6	2 122	5,7	66,1	70 472	3,3
Keski-Suomi	43 844	5,1	21 132	48,2	3 116	7,1	2 028	4,6	65,1	69 075	3,3
Etelä-Pohjanmaa	31 147	3,6	16 515	53,0	2 302	7,4	1 526	4,9	66,3	52 116	3,2
Vaasa	28 078	3,3	12 362	44,0	1 656	5,9	1 132	4,0	68,4	35 424	2,9
Keski-Pohjanmaa	13 266	1,5	6 608	49,8	929	7,0	723	5,5	77,8	20 959	3,2
Pohjois-Pohjanmaa	79 622	9,3	40 604	51,0	6 318	7,9	4 322	5,4	68,4	127 660	3,1
Kainuu	11 308	1,3	6 019	53,2	1 054	9,3	688	6,1	65,3	19 238	3,2
Länsi-Pohja	10 587	1,2	5 018	47,4	763	7,2	546	5,2	71,6	14 615	2,9
Lappi	17 889	2,1	8 939	50,0	1 427	8,0	1 009	5,6	70,7	28 637	3,2
Ahvenanmaa	4 090	0,5	1 715	41,9	276	6,7	171	4,2	62,0	5 018	2,9
Ulkomaat	781	0,1	96	12,3	13	1,7	6	0,8	46,2	234	2,4
Ei tietoa	79	0,0	21	26,6	5	6,3	4	5,1	80,0	79	3,8
Sosioekonominen asema											
Ylempi toimihenkilö	108 959	12,7	76 588	70,3	9 472	8,7	6 484	6,0	68,5	246 599	3,2
Alempi toimihenkilö	236 143	27,5	161 50	68,4	23 039	9,8	15 825	6,7	68,7	520 992	3,2
Työntekijä	95 750	11,1	62 908	65,7	7 700	8,0	5 201	5,4	67,5	193 356	3,1
Opiskelija tai koululainen	55 481	6,5	37 884	68,3	4 928	8,9	3 254	5,9	66,0	112 368	3,0
Yrittäjä tai vapaan ammatin harjoittaja	13 127	1,5	7 120	54,2	951	7,2	654	5,0	68,8	23 053	3,2
Muu	45 525	5,3	27 141	59,6	3 888	8,5	2 663	5,8	68,5	88 987	3,3
Ei tietoa	304 374	35,4	62 826	20,6	7 902	2,6	5 290	1,7	66,9	205 744	3,3
Tupakointi											
Ei tupakoinut	709 069	82,5	356 15	50,2	47 601	6,7	32 640	4,6	68,6	1 121 457	3,1
Tupakoi	127 223	14,8	68 439	53,8	8 730	6,9	5 707	4,5	65,4	233 118	3,4
Ei tietoa	23 067	2,7	11 381	49,3	1 549	6,7	1 024	4,4	66,1	36 524	3,2

¹ Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista (n=9 675)

Pariteetti

Synnyttäneistä naisista 41,5 prosenttia oli ensisynnyttäjiä ja joka kolmas oli synnyttänyt kerran aiemmin (taulukko 3). Lääkkeidenkäyttö oli yleisempää naisilla, joilla oli useampia aikaisempia synnytyksiä. Vähintään kolme kertaa synnyttäneistä 52,3 prosenttia oli hankkinut korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Heillä oli myös enemmän pitkäaikaissairauksia, joiden lääkkeisiin heillä oli erityiskorvausoikeus.

Asuinalue

Alueellisesti tarkasteltuna synnyttäjien lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana oli hieman keskimääräistä vähäisempää Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella (taulukko 3). Synnyttäjien pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla. Sairaanhoidopiireistä yleisintä lääkkeidenkäyttö oli Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä, jossa korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankki 57,1 prosenttia synnyttäneistä. Vähiten raskaudenaikaisia lääkkeitä hankittiin Ahvenanmaalla ja Vaasan sairaanhoitopiirissä (41,9 ja 44,0 prosenttia).

Sosioekonominen asema

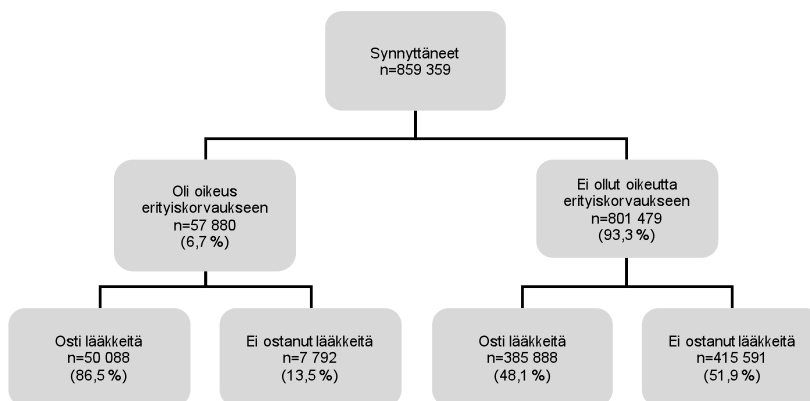
Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna useimmin lääkkeitä hankkivat ylemmät toimihenkilöt, joista 70 prosenttia oli hankkinut korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 3). Vähiten lääkkeitä hankkivat yrittäjät (54,2 %). Muuten erot olivat hyvin pieniä. Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä (9,8 %), ja vähiten niitä oli yrittäjillä (7,2 %).

Tupakointi

Synnyttäneistä naisista lähes 15 prosenttia tupakoi raskauden aikana. Tupakoivista naisista yli puolet hankki korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 3). Pitkäaikaissairauksien yleisyydessä ja keskimääräisessä lääkeostojen määrässä ei ollut juurikaan eroa tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

Pitkäaikaissairaudet

Synnyttäneistä 6,7 prosentilla eli 57 880 naisella oli raskauden aikana voimassa oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 2). Lukuun sisältyvät myös korvausoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin.



Kuvio 2. Synnyttäneiden naisten lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n=859 359).

Erityiskorvaukseen oikeutetuista synnyttäneistä 18,3 prosentilla eli 10 606 naisella oli useampi kuin yksi erityiskorvausoikeus. Erityiskorvaukseen oikeutetuista synnyttäjistä kaikkiaan 86,5 prosenttia hankki vähintään yhtä korvattavaa lääketta kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 2). Noin 14 prosenttia erityiskorvausoikeukseen oikeutetuista ei ostanut mitään lääketta. Tämä selittyy sillä, että osalla voi olla niin lievä sairaus, että lääkitystä ei tarvita. Erityiskorvattuja lääkkeitä hankki 68,0 prosenttia niihin oikeutetuista eli 39 371 synnyttäjää. Synnyttäjistä, joilla ei ollut erityiskorvaukseen oikeuttavia pitkäaikaissairauksia, vähintään yhden korvattun lääkeoston teki 48,1 prosenttia.

Yleisin pitkäaikaissairaus synnyttäneillä naisilla oli astma (taulukko 4). Kaikista synnyttäneistä 2,8 prosentilla oli oikeus erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin. Seuraavaksi yleisimmät taudit olivat kilpirauhasen vajaatoiminta, epilepsia ja reumaattiset niveltulehdukset.

Erityiskorvattuja lääkkeitä hankkineiden osuudet vaihtelivat eri erityiskorvatuissa 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 66,2 prosenttia ja reumaa sairastavista 41,3 prosenttia. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuuden kasvu näkyi myös yksittäisten sairauksien kohdalla. Esimerkiksi erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin oikeutettujen osuus kasvoi 2,2 prosentista vuonna 1996 2,9 prosenttiin vuonna 2010.

Taulukko 4. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet synnyttäneillä sekä lääkeostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.

Sairaus (Kelan koodi)	Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet	
	n	% ¹	% ²	n	% ³
Krooninen keuhkoastma ja läheisesti sitä muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet (203)	23 803	2,8	41,1	15 751	66,2
Kilpirauhasen vajaatoiminta (104)	7 058	0,8	12,2	6 582	93,3
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat (111+181–183)	6 866	0,8	11,9	3 950	57,5
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202)	5 204	0,6	9,0	2 148	41,3
Diabetes (103)	4 440	0,5	7,7	4 289	96,6
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti (208)	4 303	0,5	7,4	3 180	73,9
Krooninen verenpainetauti (205)	3 250	0,4	5,6	2 323	71,5
Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112+188)	3 001	0,3	5,2	1 618	53,9

¹ Kaikista synnyttäneistä (n=859 359)

² Kaikista erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista (n=57 880)

³ Osuus naisista, jotka ostaneet erityiskorvattuja lääkkeitä kyseisellä sairaudella

Käytetyimmät lääkkeet

Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana yleisimmin käytettyjä lääkeryhmiä ATC-1-tasolla olivat systeemisesti vaikuttavat infektio lääkkeet, hengityselinten sairauksien lääkkeet sekä sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet. Lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana ostaneista synnyttäneistä naisista systeemisesti vaikuttavia infektio lääkkeitä hankkineiden osuus oli 58 prosenttia. Hengityselinten sairauksien lääkkeitä hankki runsas neljännes ja sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeitä alle viidennes korvattuja lääkkeitä ostaneista.

ATC-2-tasolla tarkasteltuna systeemisiä bakteerilääkkeitä hankki raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 27,9 prosenttia synnyttäneistä naisista. Bakteerilääkkeiden osuus oli 26,2 prosenttia kaikista lääkeostoista (taulukko 5). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet, gynekologiset mikrobilääkkeet ja obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet.

Taulukko 5. Synnyttäneiden (n=859 359) yleisimmin käyttämät lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana ATC-2-tasolla. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.

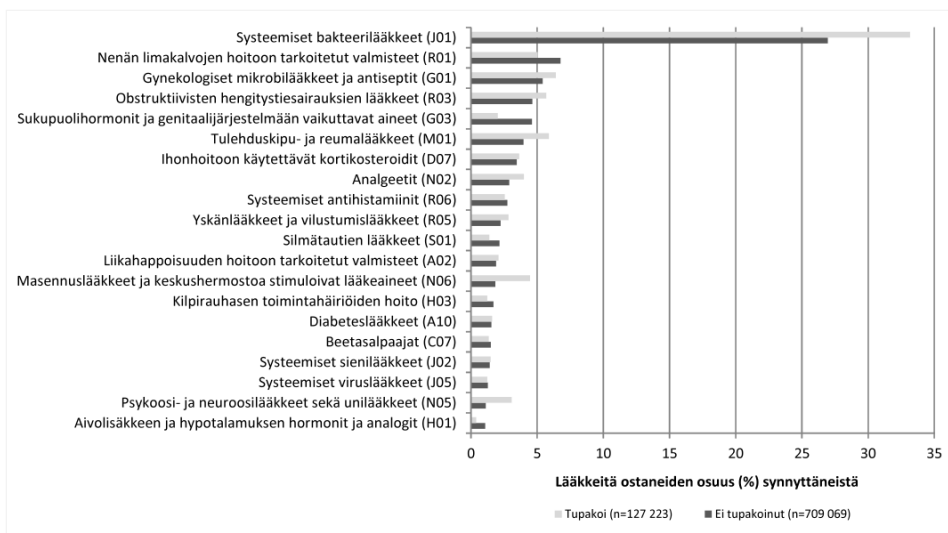
Lääkeryhmä	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet		Lääkeostot	
		n	%	n	% ¹
Systeemiset bakteerilääkkeet	J01	239 833	27,9	364 072	26,2
Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet	R01	55 870	6,5	77 882	5,6
Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit	G01	47 847	5,6	59 184	4,3
Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	R03	41 203	4,8	122 155	8,8
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	36 671	4,3	42 969	3,1
Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet	G03	36 153	4,2	104 131	7,5
Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit	D07	29 996	3,5	47 819	3,4
Analgeetit	N02	26 304	3,1	39 987	2,9
Systeemiset antihistamiinit	R06	23 382	2,7	28 858	2,1
Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet	R05	19 995	2,3	22 010	1,6
Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet	N06	19 319	2,2	49 442	3,6
Silmätautien lääkkeet	S01	17 511	2,0	24 545	1,8
Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet	A02	16 584	1,9	28 136	2,0
Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito	H03	13 971	1,6	39 635	2,8
Diabeteslääkkeet	A10	13 387	1,6	45 115	3,2

¹ Ostot kaikista lääkeostoista (n=1 391 099)

Bakteerilääkkeistä käytettiin eniten penisilliinejä, joista käytetyin oli amoksisilliini. Amoksisilliinia hankki kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana 17,0 prosenttia synnyttäneistä. Kefalosporiineja hankki 10,9 prosenttia naisista ja makrolideja ja linkosamideja 3,8 prosenttia. Sukupuolihormonien lääkeryhmästä progestageeneja

hankki 2,6 prosenttia naisista ja gonadotropiineja tai muita ovulaation stimuloijia 2,3 prosenttia.

Raskauden aikana tupakoineista naisista 33,2 prosenttia oli hankkinut systeemisiä bakteerilääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 3). Tupakoineet hankkivat tupakoimattomia yleisemmin myös mm. gynekologisia mikrobilääkkeitä, astmalääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, analgeetteja, yskänlääkkeitä, masennuslääkkeitä ja psykoosilääkkeitä.



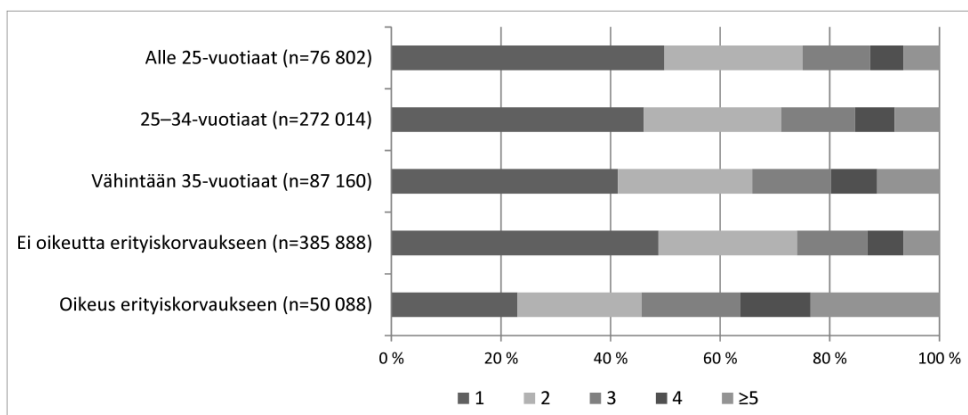
Kuvio 3. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-2-tasolla tupakoineilla ja tupakoimattomilla naisilla. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n=859 359).

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 ja syöpälääkkeiden ja immuunivasteen muuntavien lääkkeiden ostot vähenivät selvästi raskauden edetessä.

Lääkeostojen määrä

Viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää iäkkäämmillä ja pitkäaikaissairailta synnyttäjillä (kuvio 4). Kun alle 25-vuotiaista lääkkeitä hankkineista synnyttäjistä 6,5 prosenttia oli käyttänyt viittä tai useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta, osuus 35 vuotta täyttäneillä naisilla oli 11,3 prosenttia. Lääkkeitä hankkineista synnyttäjistä, joilla oli oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi, runsas viidennes oli ostanut raskausaikana ja/tai

kuukausi sitä ennen vähintään viittä eri lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ja vähemmän kuin joka neljäs naisista oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkeainetta tai lääkeyhdistelmää.



Kuvio 4. Eri lääkkeiden lukumäärä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) ikäryhmittäin ja erityiskorvausoikeuden mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n=435 976).

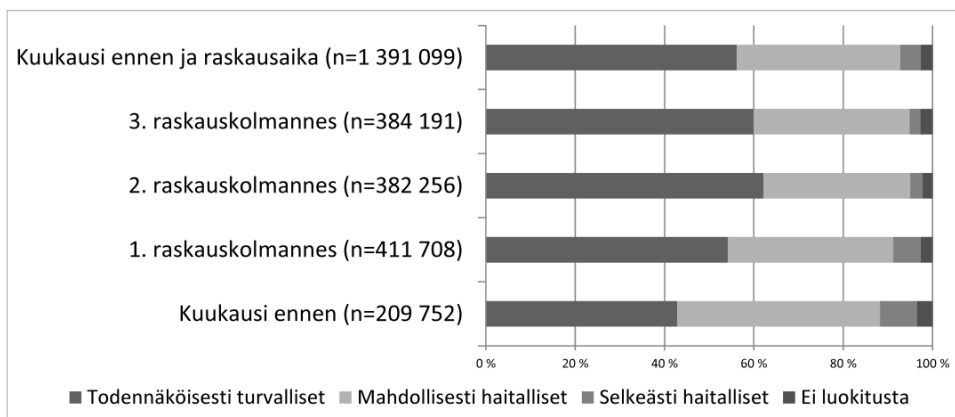
Hankittujen lääkeaineiden lukumäärät vähenivät hieman raskauden edetessä. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana 60,0 prosenttia lääkkeitä hankkineista naisista osti vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ja 15,2 prosenttia vähintään kolmea. Raskauden kolmannella kolmanneksella vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ostaneiden osuus lääkkeitä hankkineista oli 67,9 prosenttia ja vähintään kolmea lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta ostaneiden 10,8 prosenttia. Eri vuosina synnyttäneiden välillä ei ollut juurikaan eroja hankittujen lääkeaineiden tai yhdistelmävalmisteiden lukumäärissä.

Korvattuja lääkkeitä hankkineet synnyttäneet naiset ostivat lääkkeitä keskimäärin kolme kertaa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen (taulukko 3). Keskimääräinen ostojen määrä vaihteli eri lääkeryhmissä. Esimerkiksi diabeteslääkkeitä ostettiin keskimäärin kolme kertaa, kun systeemisten bakteerilääkkeiden ostojen määrä lääkkeitä hankkinutta naista kohti oli 1,5.

Lääkeostojen turvallisuus

Luokiteltaessa lääkkeitä niiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden mukaan 52,7 prosentissa korvattujen lääkkeiden ostoista valmiste kuului vuoden 2011 turvallisuusluokituksen mukaan todennäköisesti turvallisten lääkkeiden ryhmään (kuvio 5). Mahdollisesti haitallisia oli 34,3 prosenttia lääketoista ja selkeästi haitallisia 4,2 prosenttia. Osasta valmisteista ei ollut saatavilla luokitusta. Selkeästi haitallisten

lääkkeiden käyttö oli yleisempää kuukausi ennen raskautta ja/tai sen ensimmäisen kolmanneksen aikana (6,5 %) kuin raskauden muissa vaiheissa (2,4 %).



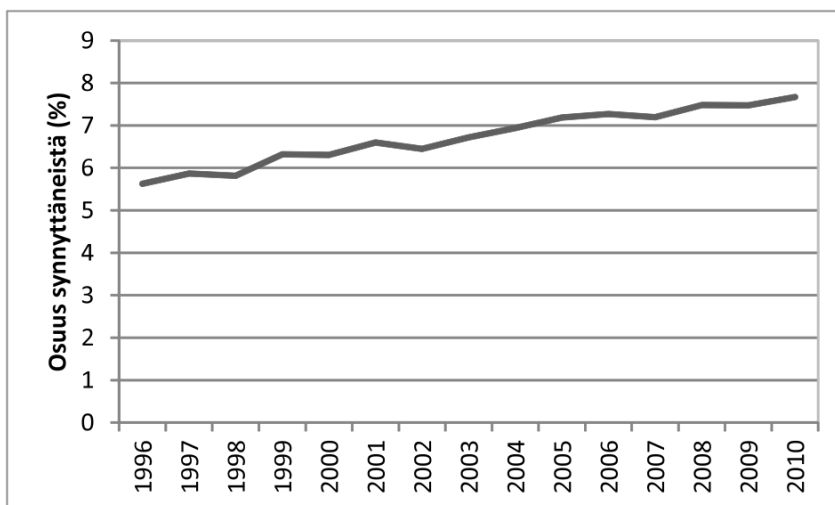
Kuvio 5. Synnyttäneiden lääkeostot (n=1 391 099) turvallisuusluokituksen mukaan raskauden eri vaiheissa. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010.

Kuukauden sisällä raskauden alusta ostetuista lääkkeistä 7,9 prosenttia luokiteltiin selkeästi haitallisiksi ja 43,3 prosenttia mahdollisesti haitallisiksi. Raskauden ensimmäisellä kolmanneksella selkeästi haitallisten valmisteiden osuus lääkeostoista oli 5,7 prosenttia, toisella raskauskolmanneksella 2,6 prosenttia ja kolmannella raskauskolmanneksella 2,2 prosenttia.

Selkeästi haitallisia lääkevalmisteita hankki raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen 4,1 prosenttia synnyttäneistä naisista ja mahdollisesti haitallisia lääkkeitä 25,9 prosenttia. Lääkkeitä hankkineista selkeästi haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus oli 8,1 prosenttia. Enintään kuukausi ennen raskauden alkua lääkkeitä hankkineista naisista selkeästi haitallisia lääkkeitä ostaneiden osuus oli 11,0 prosenttia, ensimmäisellä raskauskolmanneksella 8,5 prosenttia, toisella raskauskolmanneksella 4,1 prosenttia ja kolmannella raskauskolmanneksella 3,4 prosenttia.

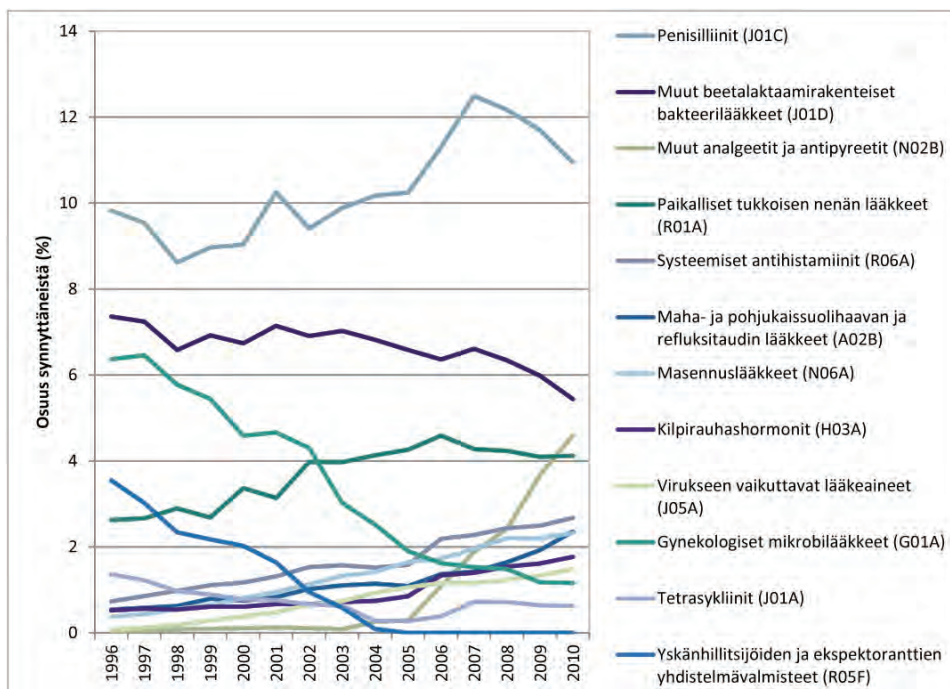
Lääkkeidenkäytön muutokset vuosina 1996–2010

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa synnyttäneiden määrään synnytysvuoden mukaan oli lääkkeidenkäytön yleisyys raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen noussut vuodesta 1996 (49 % synnyttäneistä) vuoteen 2010 (59 % synnyttäneistä). Kasvuun vaikuttaa sekä todellinen lääkkeiden käytön lisääntyminen että Kelan lääkekorvauksien muutokset, jolloin lääkkeitä joko lisätään tai poistetaan korvausoikeuden piiristä. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus kasvoi selvästi vuodesta 1996 (5,6 %) vuoteen 2010 (7,7 %) (kuvio 6).



Kuvio 6. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus synnyttäneistä (%) synnytyksen mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n=859 359).

Käytetyissä lääkeryhmissä oli kuitenkin tapahtunut joitakin muutoksia. Yleisimmin hankituista lääkeryhmistä muun muassa sairausvakuutuksesta korvattavien yskänlääkkeiden (1996: 3,5 %, 2010: 0,0 %) ja gynekologisten mikrobilääkkeiden (1996: 6,4 %, 2010: 1,2 %) käyttö väheni tarkastelujakson aikana, mikä suurelta osin johtuu näiden valmisteiden siirtymisestä itsehoitolääkkeiksi ja pois korvausjärjestelmän piiristä (kuvio 7). Tetrasykliinien käyttö väheni lähes puoleen. Analgeettien käyttö lisääntyi (1996: 0,0 %, 2010: 4,6 %), mikä johtuu parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmävalmisteiden tulo korvattavaksi lääkkeeksi vuonna 2008. Masennuslääkkeitä ostaneiden suhteellinen osuus lähes kuusinkertaistui (1996: 0,4 %, 2010: 2,3 %) ja antihistamiineja ostaneiden osuus lähes nelinkertaistui vuodesta 1996 (0,7 %) vuoteen 2010 (2,7 %).



Kuvio 7. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden synnyttäneiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-3-tasolla synnytyovuoden mukaan. Synnyttäneet naiset vuosina 1996–2010 (n=859 359).

Lääkkeiden turvallisuus muuttui tarkastelujakson aikana. Todennäköisesti turvallisten lääkkeiden käyttö väheni 53 prosentista 51 prosenttiin, ja selkeästi haitallisten lääkkeiden 5 prosentista 3 prosenttiin vuosina 1996–2010. Mahdollisesti haitallisten lääkkeiden käyttö kasvoi 25 prosentista 40 prosenttiin. Mahdollisesti haitallisten lääkkeiden käytön yleistymisen liittyy todennäköisesti uusien lääkkeiden käyttöön, sillä nämä lääkkeet sijoitetaan tyypillisesti tähän luokkaan.

Keskeytykseen johtaneet raskaudet

Lääkkeidenkäyttö raskauden eri vaiheissa

Aineistoon kuului 158 868 raskautta, jotka keskeytettiin. Raskautensa keskeyttäneistä naisista, kaikkiaan 30,4 prosenttia hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (taulukko 6). Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana lääkkeitä osti 22,6 prosenttia raskauden keskeyttäneistä naisista, mikä on yhtä suuri osuus kuin synnyttäneillä naisilla. Raskaus keskeytettiin toisen raskauskolmanneksen aikana 11 193 naisella (7 prosenttia raskaudenkeskeytyksistä). Heistä 11,8 prosenttia oli ostanut lääkettä toisen raskauskolmanneksen aikana.

Taulukko 6. Lääkkeidenkäyttö keskeytetyn raskauden (n=158 868) eri vaiheissa. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010

Raskauden vaihe	Lääkkeitä ostaneet		Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet			Lääkeostot	
	n	%	n	%	% ¹	n	ostajaa kohti
1 kuukausi ennen	22 142	13,9	2 093	1,3	21,6	36 394	1,6
1 kuukausi ennen ja/tai							
1. raskauskolmannes	47 675	30,0	4 485	2,8	46,4	100 826	2,1
1. raskauskolmannes	35 852	22,6	3 269	2,1	33,8	64 432	2,8
2. raskauskolmannes ²	1 326	11,8	132	1,2	16,7	2 059	1,6
1. –2. raskauskolmannes	36 587	23,0	3 317	2,1	34,3	66 491	1,8
1 kuukausi ennen ja/tai							
1. –2. raskauskolmannes	48 308	30,4	4 507	2,8	46,6	102 885	2,1

¹ Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista, n=9 675

² Toisen raskauskolmanneksen laskuissa on huomioitu vain raskaudet jotka keskeytettiin vasta 2. raskauskolmanneksella (n=11 193), erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettuja n=791

Kaikkiaan raskautensa keskeyttäneet naiset tekivät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana 102 885 sairausvakuutuksesta korvattua lääkkeitä. Ostetuista lääkkeistä 91,5 prosenttia oli peruskorvattuja ja 8,5 prosenttia erityiskorvattuja. Raskaudenkeskeyttämisissä raskauden kestolla on suuri vaikutus lääkkeitä ostojen määrään.

Ikä

Vuosina 1996–2010 raskauden keskeyttäneiden naisten keski-ikä oli synnyttäneiden keski-ikää alhaisempi, 26,6 vuotta (taulukko 7). Korvattuja lääkkeitä hankkineiden keski-ikä oli 29,5 vuotta. Lääkkeidenkäyttö oli yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä. Alle 25-vuotiaista korvattuja lääkkeitä oli raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana hankkinut 26 prosenttia ja 35 vuotta täyttäneistä 36 prosenttia. Myös pitkäaikaissairaudet yleistyivät ja lääkkeitä ostojen määrä nousi iän myötä.

Taulukko 7. Lääkkeidenkäyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan raskauden keskeyttämisissä (n=158 868). Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010.

			Lääkkeitä ostaneet		Erytyiskorvaukseen oikeutetut		Erytyiskorvattuja lääkkeitä ostaneet			Lääkeostot ostajaa kohti	
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹	n	%
Yhteensä	158 868	100,0	48 308	30,4	9 675	6,1	4 507	2,8	46,6	102 885	2,1
Ikäryhmä											
Alle 20-vuotiaat	33 143	20,9	8 051	24,3	1 247	3,8	535	1,6	42,9	14 215	1,8
20–24-vuotiaat	39 489	24,9	10 924	27,7	1 917	4,9	820	2,1	42,8	21 604	2,0
25–29-vuotiaat	30 647	19,3	9 761	31,8	1 927	6,3	886	2,9	46,0	21 584	2,2
30–34-vuotiaat	26 195	16,5	8 987	34,3	1 933	7,4	893	3,4	46,2	20 650	2,3
35–39-vuotiaat	19 967	12,6	7 148	35,8	1 755	8,8	907	4,5	51,7	16 730	2,3
Vähintään 40-vuotiaat	9 425	5,9	3 435	36,4	896	9,5	466	4,9	52,0	8 098	2,4
Ei tietoa	2	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0,0	4	2,0
Pariteetti											
0	81 397	51,2	23 089	28,4	4 340	5,3	2 051	2,5	47,3	47 127	2,0
≥1	77 285	48,6	25 150	32,5	5 324	6,9	2 444	3,2	45,9	55 485	2,2
Ei tietoa	186	0,1	69	37,1	11	5,9	12	6,5	109,1	273	4,0
Yliopistollisen sairaalan vastuualue											
HYKS	62 947	39,6	18 884	30,0	3 402	5,4	1 564	2,5	46,0	40 876	2,2
TYKS	21 018	13,2	6 591	31,4	1 196	5,7	544	2,6	45,5	13 858	2,1
TaYS	32 548	20,5	9 987	30,7	2 037	6,3	987	3,0	48,5	20 735	2,1
KYS	21 609	13,6	6 991	32,4	1 522	7,0	688	3,2	45,2	15 231	2,2
OYS	20 627	13,0	5 824	28,2	1 514	7,3	723	3,5	47,8	12 128	2,1
Ei tietoa	119	0,1	31	0,0	4	0,0	1	0,8	25,0	57	0,0
Sairaanhoidopiiri											
Helsinki ja Uusimaa	54 614	34,4	16 421	30,1	2 925	5,4	1 341	2,5	45,8	35 665	2,2
Varsinais-Suomi	13 866	8,7	4 522	32,6	795	5,7	352	2,5	44,3	9 480	2,1
Satakunta	6 195	3,9	1 836	29,6	351	5,7	172	2,8	49,0	3 947	2,1
Kanta-Häme	4 756	3,0	1 505	31,6	339	7,1	173	3,6	51,0	3 373	2,2
Pirkanmaa	13 406	8,4	4 415	32,9	825	6,2	389	2,9	47,2	9 263	2,1

Päijät-Häme	6 292	4,0	1 817	28,9	344	5,5	170	2,7	49,4	3 708	2,0
Kymenlaakso	5 117	3,2	1 596	31,2	283	5,5	141	2,8	49,8	3 399	2,1
Etelä-Karjala	3 216	2,0	867	27,0	194	6,0	82	2,5	42,3	1 812	2,1
Etelä-Savo	2 213	1,4	655	29,6	140	6,3	61	2,8	43,6	1 454	2,2
Itä-Savo	1 366	0,9	398	29,1	65	4,8	26	1,9	40,0	825	2,1
Pohjois-Karjala	4 354	2,7	1 310	30,1	343	7,9	155	3,6	45,2	2 683	2,0
Pohjois-Savo	6 647	4,2	2 414	36,3	521	7,8	247	3,7	47,4	5 318	2,2
Keski-Suomi	7 029	4,4	2 214	31,5	453	6,4	199	2,8	43,9	4 951	2,2
Etelä-Pohjanmaa	3 899	2,5	1 199	30,8	275	7,1	138	3,5	50,2	2 417	2,0
Vaasa	4 195	2,6	1 051	25,1	254	6,1	117	2,8	46,1	1 974	1,9
Keski-Pohjanmaa	1 592	1,0	413	25,9	80	5,0	41	2,6	51,3	809	2,0
Pohjois-Pohjanmaa	10 476	6,6	3 068	29,3	794	7,6	375	3,6	47,2	6 601	2,2
Kainuu	1 799	1,1	554	30,8	154	8,6	71	3,9	46,1	1 140	2,1
Länsi-Pohja	2 395	1,5	569	23,8	153	6,4	79	3,3	51,6	1 169	2,1
Lappi	4 290	2,7	1 215	28,3	331	7,7	155	3,6	46,8	2 401	2,0
Ahvenanmaa	957	0,6	233	24,3	50	5,2	20	2,1	40,0	431	1,8
Ulkomaat	125	0,1	10	8,0	2	1,6	2	1,6	100,0	13	1,3
Ei tietoa	69	0,0	26	20,8	4	3,2	1	0,8	0,0	52	2,0
Sosioekonominen asema											
Ylempi toimihenkilö	7 950	5,0	2 538	31,9	519	6,5	242	3,0	46,6	5 231	2,1
Alempi toimihenkilö	29 450	18,5	9 484	32,2	2 170	7,4	1 033	3,5	47,6	20 026	2,1
Työntekijä	20 222	12,7	6 284	31,1	1 205	6,0	549	2,7	45,6	13 407	2,1
Opiskelija tai koululainen	36 594	23,0	9 317	25,5	1 673	4,6	729	2,0	43,6	17 712	1,9
Yrittäjä tai vapaan ammatin harjoittaja	1 908	1,2	589	30,9	115	6,0	52	2,7	45,2	1 264	2,1
Muu	8 417	5,3	2 577	30,6	570	6,8	289	3,4	50,7	6 383	2,5
Ei tietoa	54 327	34,2	17 519	32,2	3 423	6,3	1 613	3,0	47,1	38 862	2,2

¹ Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista (n=9 675)

Pariteetti

Noin puolet (51 prosenttia) raskautensa keskeyttäneistä naisista ei ollut synnyttänyt kertaakaan (taulukko 7). Lääkkeitä käyttäneiden osuus oli pienempi naisilla, jotka eivät olleet synnyttäneet. Heillä oli myös vähemmän pitkäaikaissairauksia, joiden lääkkeisiin heillä oli erityiskorvausoikeus.

Asuinalue

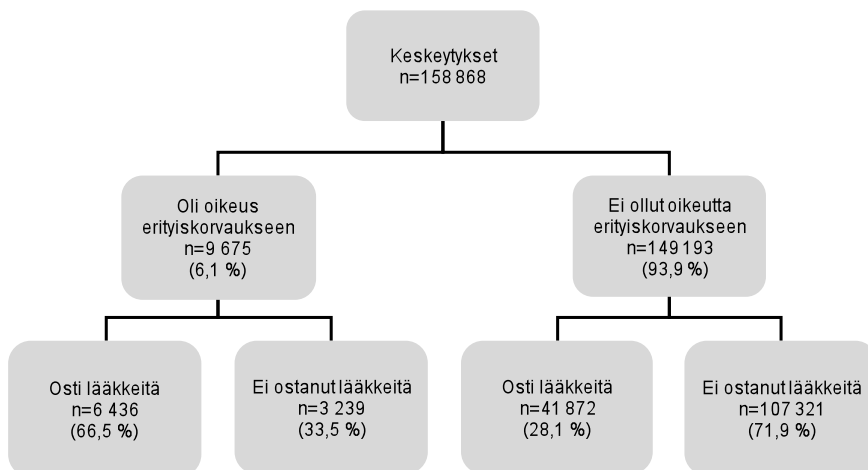
Kuten synnyttäneiden kohdalla myös keskeytetyissä raskauksissa pitkäaikaissairaudet olivat vähän yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla (taulukko 7). Sairaanhoidopiirien välillä ei ollut suurta eroa lääkkeidenkäytön yleisyydessä. Vähiten lääkkeiden ostajia oli Länsi-Pohjan sairaanhoidopiirissä.

Sosioekonominen asema

Raskauden keskeyttäneistä naisista 34,2 prosentille ei voitu määritellä sosioekonomista asemaa (luokka ei tietoa) (taulukko 7). Lääkkeidenkäyttö ja sairastavuus olivat hyvin samantasoista eri sosioekonomisissa ryhmissä.

Pitkäaikaissairaudet

Naisista, joiden raskaus keskeytettiin, 9 675:llä eli 6,1 prosentilla oli oikeus erityiskorvattaviin tai rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 8). Näistä 10,9 prosentilla eli 1 055 naisella oli useampi kuin yksi erityiskorvausoikeus. Niistä naisista, joilla oli oikeus yhden tai useamman sairauden erityiskorvattaviin lääkkeisiin, vähintään yhden korvattavan lääkkeen hankki 66,5 prosenttia. Erityiskorvattuja lääkkeitä osti 4 507 naista eli 46,6 prosenttia niihin oikeutetuista (taulukko 7). Naisista, joilla ei ollut erityiskorvaukseen oikeuttavia pitkäaikaissairauksia, lääkkeitä hankki 28,1 prosenttia.



Kuvio 8. Lääkkeidenkäyttö raskaudenkeskeytyksissä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n=96 868).

Kuten synnyttäneillä, myös raskauden keskeyttäneillä naisilla yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, jonka lääkkeisiin 2,1 prosentilla raskauden keskeyttäneistä oli erityiskorvausoikeus (taulukko 8). Epilepsia ja psykoosit olivat suhteellisesti hieman yleisempiä raskauden keskeyttäneillä kuin synnyttäneillä.

Taulukko 8. Yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet raskauden keskeyttämisissä sekä lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Raskaudenkeskeytykset 1996–2010.

Sairaus (Kelan koodi)	Erityiskorvaukseen oikeutetut			Erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneet	
	n	% ¹	% ²	n	% ³
Krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet (203)	3378	2,1	40,1	1 305	38,6
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat (111+181–183)	1527	1,0	18,1	611	40,0
Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112+188)	1249	0,8	14,8	615	49,2
Kilpirauhasen vajaatoiminta (104)	972	0,6	11,5	549	56,5
Diabetes (103)	909	0,6	10,8	651	71,6
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit ja reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202)	745	0,5	8,9	213	28,6
Krooninen verenpainetauti (205)	600	0,4	7,1	374	62,3
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti (208)	519	0,3	6,2	224	43,2

¹ Kaikista raskauden keskeyttämisistä (n=158 868).

² Erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutetuista (n=9 675)

³ Osuus naisista, jotka ostaneet erityiskorvattuja lääkkeitä kyseisellä sairaudella

Käytetyimmät lääkkeet

Keskeytetyissä raskauksissa yleisimmin käytettyjä lääkeryhmiä olivat systeemisesti vaikuttavat infektio lääkkeet, tulehduskipulääkkeet, masennuslääkkeet, psykoosi-, neuroosi- ja unilääkkeet sekä hengityselinten sairauksien lääkkeet. Systeemisiä bakteerilääkkeitä hankki raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana 12,3 prosenttia naisista, ja näiden ostojen osuus oli reilu viidennes kaikista lääkkeitä (taulukko 9).

Taulukko 9. Yleisimmin käytetyt lääkeryhmät ATC-2 -tasolla kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana raskaudenkeskeytyksissä. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n=158 868).

Lääkeryhmä	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet		Lääkeostot	
		n	%	n	% ¹
Systeemiset bakteerilääkkeet	J01	19 468	12,3	23 269	22,6
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	8 017	5,0	8 954	8,7
Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet	N06	6 987	4,4	11 254	10,9
Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet	N05	4 033	2,5	8 953	8,7
Analgeetit	N02	3 592	2,3	4 719	4,6
Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	R03	3 113	2,0	5 461	5,3
Systeemiset sienilääkkeet	J02	3 018	1,9	3 320	3,2
Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet	G03	2 802	1,8	3 411	3,3

¹ Osuus kaikista lääkeostoista
n=102 885

Yleisimmin hankitut lääkeaineet naisilla, joiden raskaus keskeytettiin, olivat amoksisilliini, ibuprofeini ja kefaleksiini (kuvio 9). Bakteeri- ja tulehduskipulääkkeiden jälkeen seuraavaksi yleisimmin ostettiin analgeetteja ja masennuslääkkeitä. Naisilla, joiden raskaus keskeytettiin, psyykenlääkkeiden käyttö oli yleisempää kuin synnyttäneillä. Raskauden aikana ostetut lääkkeet eivät juuri eronneet raskautta edeltävän kuukauden aikana ostetuista lääkkeistä.

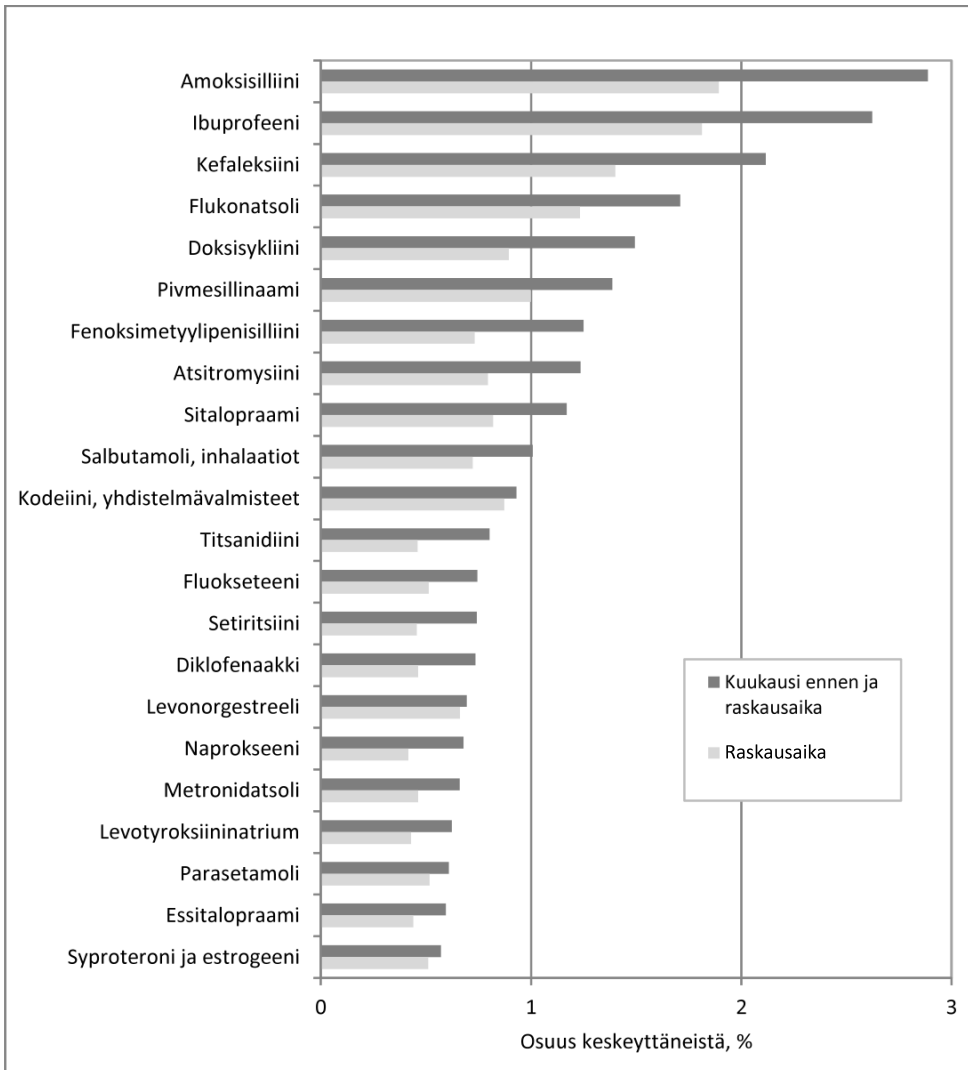
ATC-1-tasolla, lähes joka toinen korvattu lääkkeistä ostaneista naisista, joiden raskaus keskeytettiin, hankki systeemisesti vaikuttavia infektio- ja tulehduslääkkeitä (45 %). Hermostoon vaikuttavia lääkkeitä hankki joka neljäs (27 %) ja hengityselinten sairauksien lääkkeitä (17 %) sekä tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeitä (18 %) hankki noin joka viides korvattu lääkkeistä ostaneista naisista, joiden raskaus keskeytettiin.

Lääkeostojen määrä

Yli puolet (55 %) lääkkeitä hankkineista raskautensa keskeyttäneistä naisista, oli ostanut raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta. Noin joka neljäs naisista (26 %) oli hankkinut kahta ja noin joka viides (19 %) sitä useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta. Keskimäärin raskauden keskeyttäneet naiset ostivat 1,8 lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta.

Vähintään kolmea eri lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta kuukausi ennen raskautta hankki 12 prosenttia naisista ja raskauden aikana 14 prosenttia naisista. Vuosittain useampien lääkkeiden käyttö (≥ 3 lääkettä) raskauden keskeyttämisissä väheni vuoteen 2005 asti, jonka jälkeen osuus on kasvanut. Tähän on voinut vaikuttaa kor-

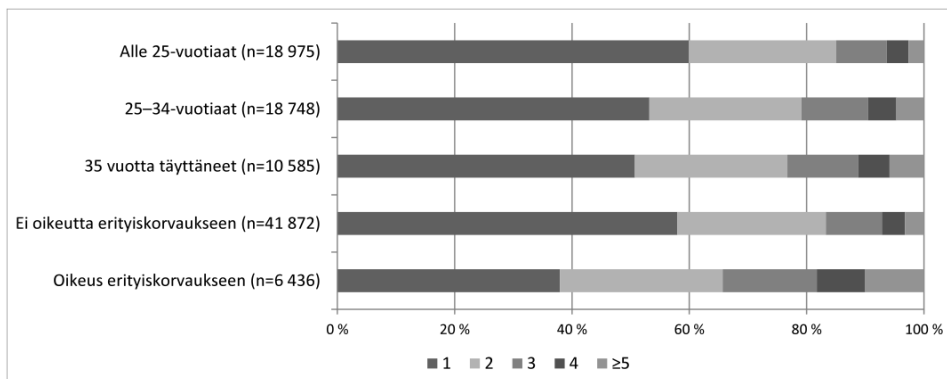
vausjärjestelmän muutos, jonka seurauksena myös edullisimmista lääkeostoista alkoi saada korvausta. Vain yhtä lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta hankki 51 prosenttia vuonna 1996 ja 59 prosenttia vuonna 2004 mutta vuonna 2010 osuus oli laskenut 52 prosenttiin.



Kuvio 9. Yleisimmin hankitut lääkeaineet tai lääkeaineyhdistelmät keskeytetyissä raskauksissa. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n=158 868).

Kuten synnyttäneilläkin viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää vanhemmilla ja pitkäaikaissairailta naisilla (kuvio 10). Useita lääkeaineita käyttäneiden osuudet olivat selvästi pienemmät kuin synnyttäneillä johtuen raskausajan lyhy-

destä. Alle 25-vuotiaista lääkkeitä hankkineista naisista 3 prosenttia oli käyttänyt viittä tai useampaa lääkeainetta tai yhdistelmävalmistetta, ja 35 vuotta täyttäneillä naisilla osuus oli 6 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 lähes kaksi viidestä oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkeainetta tai lääkeaineen yhdistelmää.



Kuvio 10. Eri lääkkeiden lukumäärä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet (%) ikäryhmittäin ja erityiskorvausoiden mukaan raskaudenkeskeytyksissä. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n=48 308).

Kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana tehtiin keskimäärin 2,1 korvattun lääkkeen ostoa raskauden keskeyttänyttä naista kohti (taulukko 7). Raskausajan lyhyden vuoksi keskimääräinen ostojen määrä vaihteli hyvin vähän eri lääkeryhmissä. Psykykläläkkeitä ostettiin keskimäärin 2,1 kertaa ja tulehduskipuläkkeitä 1,1 kertaa.

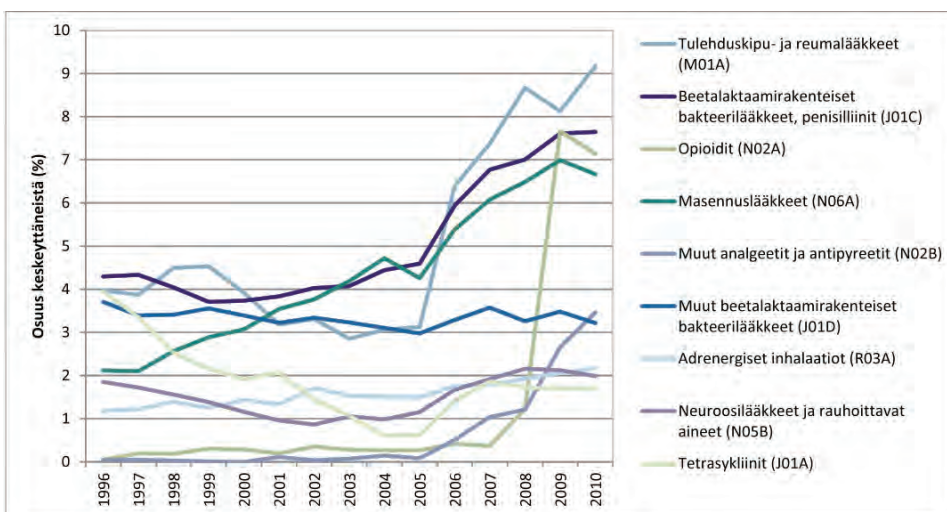
Läikeostojen turvallisuus

Tarkasteltaessa raskaudenkeskeytysten osalta lääkkeitä niiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden mukaan, 36 prosentissa korvattujen lääkkeiden ostoista valmiste kuului vuoden 2011 luokituksen mukaan todennäköisesti turvallisten lääkkeiden ryhmään. Mahdollisesti haitallisia oli 53 prosenttia läikeostoista ja selkeästi haitallisia 6 prosenttia. Osasta valmisteista ei ollut saatavilla luokitusta. Eri turvallisuusluokkien osuuksissa kuukausi ennen ja/tai raskausaikana tehtyjen ostosten välillä ei ollut juurikaan eroja.

Raskauden ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana selkeästi haitallisia läikevalmisteita hankki 3,2 prosenttia naisista ja mahdollisesti haitallisia läikkeitä 19,2 prosenttia. Läkkeitä hankkineista selkeästi haitallisia läikkeitä ostaneiden osuus oli 10,3 prosenttia ja mahdollisesti haitallisia läikkeitä ostaneiden osuus 63,3 prosenttia.

Lääkkeidenkäytön muutos vuosina 1996–2010

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa raskaudenkeskeyttämisten määrään keskeyttämivuoden mukaan, lääkkeitä hankkineiden osuus väheni vuosina 1996–2005 30,3 prosentista 24,0 prosenttiin ja kasvoi sen jälkeen tasaisesti vuoteen 2010 mennessä 40,3 prosenttiin. Kasvua selittää sekä todellinen lääkkeiden käytön lisääntyminen että lääkekorvausjärjestelmän muutos vuonna 2006, minkä seurauksena myös edullisimmista lääkeostoista alkoi saada korvausta, mikä näkyy tutkimusaineistossa. Myös yleisimmin hankittujen lääkkeiden käyttö muuttui vuosien aikana (kuvio 11). Muutamia lääkkeitä ostettiin selkeästi muita enemmän. Tulehduskipu- ja reumalääkkeiden (1996: 4,0 %, 2010: 9,2 %) sekä penisilliinien (1996: 4,3 %, 2010: 7,6 %) käytön kasvua selittää korvausjärjestelmän muutokset. Masennuslääkkeiden käyttö kolminkertaistui (1996: 2,1 %, 2010: 6,7 %). Opioidien käytön kasvu oli huomattavaa (1996: 0,0 %, 2010: 7,1 %) ja muutos selittyy parasetamolien ja kodeiinin yhdistelmävalmisteiden tulolla korvattavaksi vuonna 2008. Kuten synnyttäneiden kohdalla myös keskeytetyissä raskauksissa tetrasykliinien käyttö väheni (1996: 3,9 %, 2010: 1,7 %).



Kuvio 11. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeitä hankkineiden osuudet (%) yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä ATC-3 –tasolla keskeytysvuoden mukaan. Raskaudenkeskeytykset vuosina 1996–2010 (n=158 868).

Käytettyjen lääkkeiden turvallisuus muuttui tarkastelujakson aikana. Todennäköisesti turvallisten lääkeostojen osuus pieneni 41,6 prosentista vuonna 1996 aina 30,6 prosenttiin vuonna 2010 ja mahdollisesti haitallisten lääkkeiden osuus kasvoi vastaavasti 39,5 prosentista 61,9 prosenttiin. Mahdollisesti haitallisten lääkkeiden käytön yleistyminen liittyy todennäköisesti uusien lääkkeiden käyttöönottoon, sillä nämä lääkkeet sijoitetaan tyypillisesti tähän luokkaan.

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja syntyneiden lasten perinataaliterveys

Analysoitaessa lääkkeiden vaikutuksia lasten perinataaliterveyteen analyyseissä huomioitiin yksisikiöiset synnytykset ja lapset (n=845 987). Tarkastelussa 51 prosenttia yksisikiöisistä vastasyntyneistä oli altistunut lääkkeelle joko kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 10). Lapsista 14 prosenttia oli altistunut vähintään yhdelle lääkkeelle raskautta edeltävän kuukauden aikana, kun taas raskauden eri vaiheissa altistuneiden osuus oli vajaa neljännes (noin 24 % eri raskauskolmanneksina).

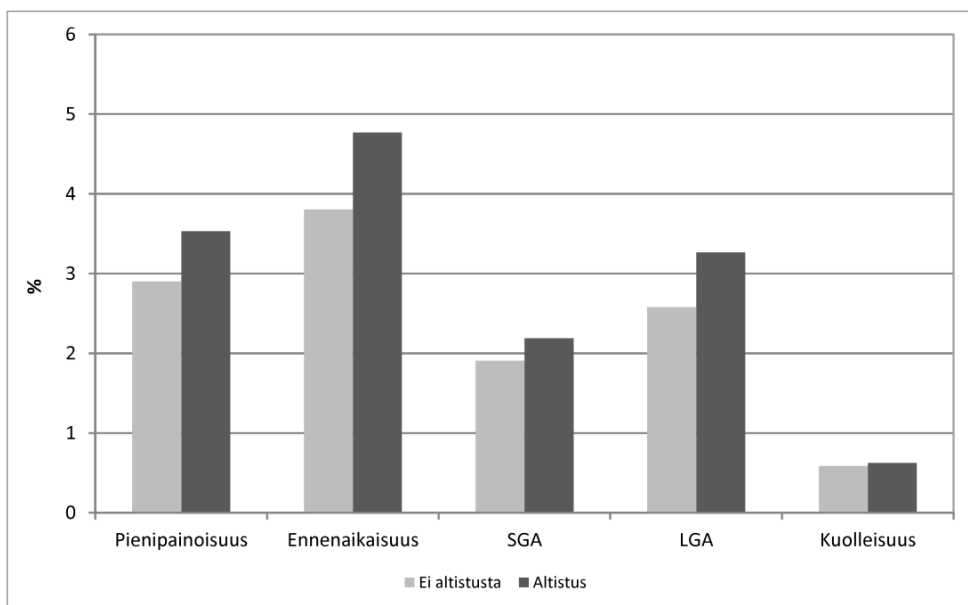
Taulukko 10. Perinataaliterveyden tarkastelun osalta tutkimukseen kuuluvien synnyttäjien ja syntyneiden lasten lukumäärät ja osuudet. Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n=845 987).

Lääkeryhmä	Lääkealtistuminen	
	n	% ¹
1 kuukausi ennen raskautta	118 730	14,0
1. raskauskolmannes	201 413	23,8
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	260 631	30,8
2. raskauskolmannes	203 573	24,1
3. raskauskolmannes	203 356	24,0
1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1.-3. raskauskolmannes	427 755	50,6

¹ Osuus kaikista yksisikiöisistä syntyneistä lapsista

Raskaudenaikainen lääkealtistus näkyi monissa perinataaliterveyden mittareissa (kuvio 12). Lääkealtistus kasvatti riskiä ennenaikaiseen syntymään 20 prosenttia lääkkeille altistumattomiin lapsiin nähden (taulukko 11). Lääkkeille altistuneilla oli myös 20 prosenttia korkeampi riski pienipainoisuuteen, 13 prosenttia korkeampi riski syntyä raskauden kestoon nähden pienipainoisena (SGA) ja 27 prosenttia korkeampi riski syntyä raskauden kestoon nähden suuripainoisena (LGA). Nämä erot olivat tilastollisesti merkitseviä 95 prosentin merkitsevyystasolla senkin jälkeen, kun taustatekijät huomioitiin. Imeväiskuolleisuuden riski ei eronnut merkitsevästi raskausaikana lääkkeille altistuneilla ja altistumattomilla lapsilla.

Lääkkeille altistumisen ja perinataaliongelmien välistä syy yhteyttä on usein vaikea varmistaa. Ongelmat voivat myös johtua synnyttäjän tai vastasyntyneen perussairaudesta tai muista terveysongelmien ja lääkkeidenkäytön yhteisistä riskitekijöistä, joita ei voida tässä huomioida.



Kuvio 12. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisen mukaan (%) syntyneistä lapsista. Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n=845 987).

Taulukko 11. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisjakson mukaan. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n=845 987).

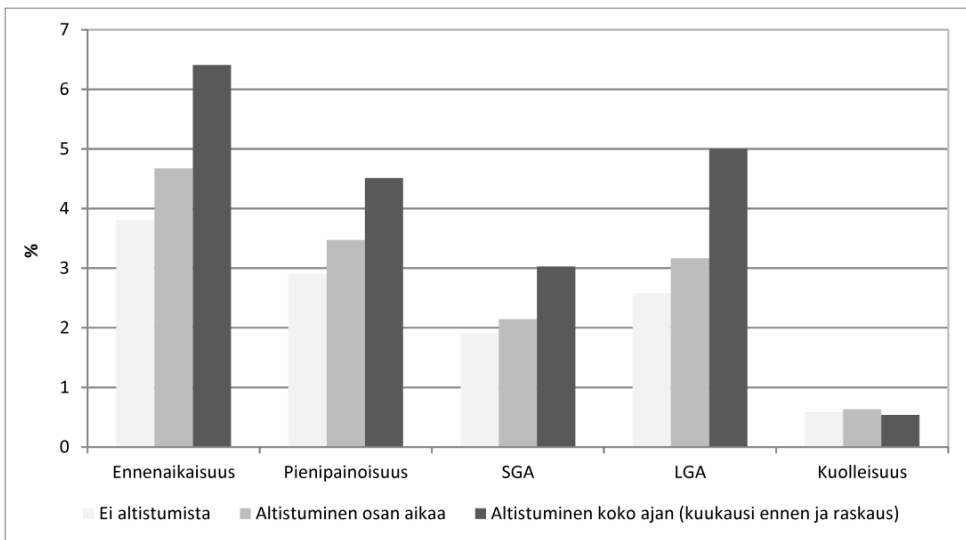
	Lääkealtistuminen		Vakioimaton OR	Vakioitu OR ¹
	Kyllä	Ei		
1 kuukausi ennen ja/tai raskauden aikana				
Ennenaikaisuus	4,8 %	3,8 %	1,27 (1,24–1,30)	1,26 (1,23–1,28)
Pienipainoisuus	2,8 %	3,6 %	1,22 (1,19–1,26)	1,20 (1,18–1,23)
SGA	2,2 %	1,9 %	1,15 (1,12–1,19)	1,13 (1,10–1,16)
LGA	3,3 %	2,6 %	1,28 (1,24–1,31)	1,27 (1,24–1,30)
Kuolleisuus	3,4 ‰	3,3 ‰	1,05 (0,97–1,13)	1,04 (0,96–1,12)
1 kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,2 %	3,9 %	1,35 (1,32–1,38)	1,30 (1,27–1,33)
Pienipainoisuus	3,8 %	3,0 %	1,30 (1,27–1,33)	1,24 (1,21–1,27)
SGA	2,3 %	1,9 %	1,19 (1,15–1,23)	1,13 (1,09–1,17)
LGA	3,4 %	2,7 %	1,25 (1,21–1,28)	1,26 (1,23–1,30)
Kuolleisuus	3,5 ‰	3,2 ‰	1,09 (1,01–1,18)	1,07 (0,98–1,15)
1 kuukausi ennen				
Ennenaikaisuus	5,4 %	4,1 %	1,32 (1,29–1,36)	1,27 (1,23–1,30)
Pienipainoisuus	4,0 %	3,1 %	1,29 (1,25–1,33)	1,21 (1,18–1,25)
SGA	2,4 %	2,0 %	1,19 (1,14–1,24)	1,11 (1,06–1,15)
LGA	3,3 %	2,9 %	1,14 (1,11–1,18)	1,17 (1,13–1,21)
Kuolleisuus	3,6 ‰	3,3 ‰	1,09 (0,99–1,21)	1,06 (0,95–1,17)
1. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,4 %	3,9 %	1,40 (1,37–1,43)	1,35 (1,32–1,39)
Pienipainoisuus	4,0 %	3,0 %	1,36 (1,32–1,39)	1,29 (1,26–1,33)
SGA	2,4 %	1,9 %	1,23 (1,19–1,27)	1,17 (1,13–1,21)
LGA	3,5 %	2,7 %	1,29 (1,26–1,33)	1,31 (1,27–1,35)
Kuolleisuus	3,7 ‰	3,2 ‰	1,16 (1,07–1,26)	1,13 (1,04–1,23)
2. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,5 %	3,9 %	1,42 (1,39–1,45)	1,42 (1,38–1,45)
Pienipainoisuus	4,0 %	3,0 %	1,38 (1,35–1,42)	1,39 (1,35–1,42)
SGA	2,4 %	2,0 %	1,21 (1,17–1,25)	1,22 (1,18–1,26)
LGA	3,7 %	2,7 %	1,40 (1,37–1,44)	1,36 (1,32–1,40)
Kuolleisuus	4,0 ‰	3,1 ‰	1,29 (1,19–1,40)	1,28 (1,18–1,38)
3. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	4,4 %	4,3 %	1,04 (1,01–1,06)	1,03 (1,01–1,06)
Pienipainoisuus	3,1 %	3,3 %	0,96 (0,93–0,98)	0,95 (0,93–0,98)
SGA	2,2 %	2,0 %	1,12 (1,08–1,15)	1,12 (1,08–1,15)
LGA	3,8 %	2,6 %	1,44 (1,40–1,48)	1,38 (1,35–1,42)
Kuolleisuus	2,4 ‰	3,6 ‰	0,66 (0,60–0,73)	0,64 (0,58–0,71)

Ennenaikaisuus = ennen 37 raskausviikkoa; Pienipainoisuus = alle 2 500 grammaa; LGA = suuri raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, large for gestational age; SGA = pieni raskauden keston suhteutettu syntymäpaino, small for gestational age; Kuolleisuus = kuollessa syntyminen ja imeväiskuolleisuus (0–364 vrk).

¹ Vakioitu äidin iällä, pariteetilla, äidin asuinkuntaan perustuvalla yliopistosairaanhoidopiirijaolla ja sosioekonomisella asemalla.

Lääkealtistuminen jaettiin kolmeen ryhmään sen keston mukaan. Jatkuva altistuminen oli lapsella, jonka äiti oli käyttänyt lääkettä jatkuvasti kuukausi ennen raskautta sekä kaikissa raskauskolmanneksissa synnytykseen asti. Altistuminen oli osaikainen lapsella, jonka äiti oli käyttänyt lääkettä raskauden aikana, mutta ei jatkuvasti. Kolmantena ryhmänä olivat lapset ilman raskaudenaikaista lääkealtistumista.

Syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut jatkuva lääkealtistuminen, oli kuolleisuutta lukuun ottamatta enemmän perinataaliongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneilla tai niillä, joilla ei ollut raskaudenaikaista lääkealtistumista (kuvio 13). Altistumattomiin nähden näissä perinataaliohjelmissä riski oli 42–74 prosenttia korkeampi syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut jatkuva altistuminen. Vakioimalla taustatiedot riskit vähenivät, mutta olivat edelleen 34–71 prosenttia korkeammat jatkuvasti lääkkeille altistuneilla verrattuna lääkkeille altistumattomiin. Taustatekijät selittivät ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden sekä raskauden kestoon suhteutetun pienipainoisuuden riskistä 13–20 prosenttia ja suuripainoisuuden riskistä 4 prosenttia. Kuolleisuusriskissä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja lapsien, joilla oli ollut jatkuva altistuksen ja altistumattomien lapsien välillä.



Kuvio 13. Perinataaliterveys raskaudenaikaisen lääkealtistumisen keston mukaan (%). Ennenaikaisuus = ennen 37 raskausviikkoa, pienipainoisuus = alle 2 500 grammaa, LGA = suuri 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). Yksisikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n=845 987).

Kohonnut perinataaliongelmien riski oli myös syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet lääkkeelle vain osan raskausaikaa. Vakioimattomat riskit olivat 8–19 prosenttia suuremmat kuin altistumattomilla. Synnyttäjien taustatekijät vakioimalla riskit pienenevät (8–18 prosenttiin), mutta erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä. Kuolleisuusriski oli kohonnut (8 prosenttia) lapsilla, jotka olivat altistuneet lääkkeelle vain osan raskausaikaa. Taustatekijät selittivät 5–20 prosenttia havaituista perinataaliterveyden eroista.

Jatkuvan (kuukausi ennen raskautta ja raskausaika) ja vain loppuraskauden aikaisen lääkealtistumisen vaikutukset perinataaliterveyteen olivat samanlaiset. Osa loppuraskauden altistumisen eroista ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitseviä, sillä pääsääntöisesti raskaana olevien lääkkeidenkäyttö väheni raskauden edetessä.

Lääkeryhmittäin tarkasteltuna havaittiin raskaudenaikaisen lääkealtistumisen (kuukausi ennen ja raskausaika) ja perinataaliterveyden välillä seuraavat yhteydet (ks. myös taulukko 12):

- Ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A): Syntyneillä lapsilla, joilla oli tämän ryhmän lääkealtistuminen, oli kaksinkertainen riski ennenaikaisuuteen, 1,3-kertainen riski pienipainoisuuteen ja lähes kolminkertainen riski raskauden kestoon suhteutettuun suuripainoisuuteen: vakioidut OR:t 1,92 (95 %:n luottamusväli 1,86–2,00), 1,26 (1,20–1,32) ja 2,86 (2,75–2,96) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla, havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Raskaana olleen perussairaus (diabetes) selitti lapsen kohonneen riskin.
- Veritautien lääkkeet (B): Noin kaksinkertainen riski ennenaikaisuuteen, pienipainoisuuteen ja kuolemaan ja 1,3-kertainen riski raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen (vakioidut OR:t 1,98 (95 %:n luottamusväli 1,84–2,14), 2,08 (1,91–2,27), 1,90 (1,56–2,32) ja 1,35 (1,19–1,52)) (taulukko 12) oli havaittavissa altistuneilla. Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Osa ryhmän lääkkeistä (anti-tromboottiset lääkkeet, antifibrinolyytit) on käytössä sairauksissa ja tiloissa, joihin liittyy selkeä perinataaliongelmien riski. Monissa ryhmissä taapausmäärät olivat pieniä.
- Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C): Lääkeryhmässä havaittiin yli kolminkertainen riski pienipainoisuuteen, lähes kolminkertainen riski ennenaikaisuuteen ja raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen ja 1,5-kertainen riski kuolemaan (vakioidut OR:t 3,30 (95 %:n luottamusväli 3,15–3,45), 2,80 (2,69–2,93), 2,65 (2,50–2,82) ja 1,58 (1,38–1,81)) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeiden osalta havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden

välillä. Osassa tapauksista kohonneet riskit selittyivät todennäköisesti raskaana olleen perussairaudella, joskin osassa lääkkeen vaikutus on voinut olla osatekijänä (esim. beeta-salpaajien vaikutus sydämen iskutilavuuteen ja mahdollinen istukka-virtauksen heikentyminen). Riskit olivat hieman suurempia raskauden loppuvaiheessa altistuneilla kuin raskauden alkuvaiheessa altistuneilla.

- Ihotautilääkkeet (D): Riski raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen oli hieman kohonnut (vakioitu OR 1,09 (95 %:n luottamusväli 1,02–1,15)) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Paikallishoidossa lääkeaineelle altistuminen jää vähäiseksi, ja on epätodennäköistä, että paikallishoidon ja haitan välinen yhteys olisi todellinen.
- Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit (G): Syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut raskaudenaikainen lääkealtistuminen, oli 9–31 prosenttia korkeampi riski ennaikaisuuteen, pienipainoisuuteen, raskauden kestoon suhteutettuun suuripainoisuuteen ja kuolemaan: vakioidut OR:t 1,31 (95 %:n luottamusväli 1,26–1,35), 1,19 (1,15–1,24), 1,09 (1,05–1,14) ja 1,29 (1,18–1,41) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeillä havaittiin joissakin lääkeryhmissä kohonnut riski ennaikaisuuteen ja pienipainoisuuteen. Tässä lääkeryhmässä raskaana olleen sairaus tai tila (synnytyskanavan infektio, hedelmättömyys, hedelmöityshoidot) on todennäköisempi perussyy todettuihin riskilukuihin kuin raskaudenaikainen lääkkeelle altistumien sinänsä.
- Systemisesti käytettävät hormonivalmisteet (pl. sukupuolihormonit) (H): Tälle lääkeryhmälle altistumisen yhteydessä havaittiin kohonneita riskejä ennaikaisuuteen, pienipainoisuuteen, raskauden kestoon suhteutettuun pieni- ja suuripainoisuuteen sekä kuolemaan: vakioidut OR:t 1,68 (1,61–1,77), 1,49 (1,41–1,57), 1,16 (1,08–1,25), 1,52 (1,43–1,61) ja 1,22 (1,06–1,40) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla näiden lääkkeiden ryhmässä havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä ryhmässä kohonneet riskit selittää todennäköisesti raskaana olevan perussairaus, joskin lääkkeen vaikutus voi olla osatekijä (esimerkiksi raskaudenaikainen kortikosteroideille altistuminen ja lapsen mahdollisesti kohonnut pienipainoisuuden riski).
- Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet (J): Altistuneilla oli hieman kohonnut riski ennaikaisuuteen ja raskauden kestoon suhteutettuun suuripainoisuuteen (vakioidut OR:t 1,03 (95 %:n luottamusväli 1,01–1,05) ja 1,13 (1,10–1,15)) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla systemisesti vaikuttavien infektiolääkkeiden ryhmässä havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lää-

kealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Äidin infektio voi sinänsä vaikuttaa riskiin, eikä tulosten pohjalta voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä, mutta riskit olivat hieman suurempia raskauden alkuvaiheessa altistuneilla, kuin raskauden loppuvaiheessa altistuneilla.

- Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat (L): Raskaudenaikaiseen altistumiseen liittyi kohonnut riski ennenaikaisuuteen ja pienipainoisuuteen: vakioidut OR:t 1,71 (95 %:n luottamusväli 1,54–1,89) ja 1,58 (1,40–1,78) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla syöpälääkkeiden ja immuunivasteen muuntajien ryhmässä havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä ryhmässä kohonneet riskit selittää osittain raskaana olleen perussairaus.
- Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet (M): Tässä lääkeryhmässä havaittiin, että altistumiseen liittyi 9–18 prosenttia kohonnut riski ennenaikaisuuteen, pienipainoisuuteen sekä raskauden kestoon suhteutettuun pieni- ja suuripainoisuuteen: vakioidut OR:t 1,15 (95 %:n luottamusväli 1,10–1,21), 1,18 (1,12–1,24), 1,09 (1,03–1,16) ja 1,09 (1,03–1,15) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeiden ryhmässä havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Ainakin osa riskeistä selittyi raskaana olleen hoitoa vaativalla sairaudella.
- Hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N): Syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut tämän ryhmän lääkkeelle altistuminen raskausaikana, oli kohonnut riski kaikilla perinataaliterveyden mittareilla: ennenaikaisuus, pienipainoisuus, raskauden kestoon suhteutettuun pieni- ja suuripainoisuus sekä kuolleisuus: vakioidut OR:t 1,18 (95 %:n luottamusväli 1,13–1,23), 1,28 (1,23–1,34), 1,22 (1,16–1,29), 1,07 (1,02–1,12) ja 1,16 (1,05–1,29) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla hermostoon vaikuttavien lääkkeiden ryhmässä havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Tässä lääkeryhmässä riskin lisäys saattoi johtua sekä lääkityksestä että raskaana olleen perussairaudesta (epilepsia, mielenterveyden häiriöt) ja siihen liittyvistä tekijöistä. Hankkeessa tutkittiin erityisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) vaikutuksia (Malm ym. 2011, Kieler ym. 2012, Malm ym. 2012, Stephansson ym. 2013 (ks. luku Tiivistelmät hankkeessa julkaistuista tutkimuksista).
- Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitettujen valmisteiden (P): Altistuneilla oli kohonnut riski ennenaikaisuuteen, pienipainoisuuteen, raskauden kestoon suhteutettuun pienipainoisuuteen ja kuolemaan (vakioidut OR:t 1,74 (95 %:n luottamusväli 1,54–1,96), 1,82 (1,60–2,09), 1,25 (1,04–1,50) ja 1,82 (1,35–2,45)) (taulukko 12). Ryhmän kohonneita riskejä voi selittää tauteihin liittyvät infektiot sekä reuma, sil-

lä monia tämän ryhmän lääkkeitä käytetään reumalääkkeenä ja taustalla oleva reuma voi kasvattaa riskejä.

- Hengityselinten sairauksien lääkkeet (R): Raskaudenaikaisessa altistumisessa oli hieman kohonnut riski raskauden keston suhteutettuun pieni- ja suuripainoisuuteen: vakioidut OR:t 1,09 (95 %:n luottamusväli 1,05–1,14) ja 1,06 (1,02–1,10) (taulukko 12). Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla havaittiin joissakin lääkeryhmissä yhteys raskaudenaikaisen (kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika) lääkealtistumisen ja perinataaliterveyden välillä. Taustalla oli todennäköisesti raskaana olleen perussairaus. Astman huono hoitotasapaino lisää ennenaikaisuuden ja mahdollisesti myös pienipainoisuuden riskiä. Riittäväällä lääkehoidolla aikaansaatu hyvä hoitotasapaino vastaavasti pienentää riskiä (Dombrowski ja Schatz 2008).
- Silmä- ja korvatautien lääkkeet (S): Ei tilastollisesti merkitseviä eroja. Tarkastelemalla ryhmän lääkkeitä ATC-luokituksen 3. tasolla havaittiin ainoastaan glaukoomalääkkeiden altistumisen yhteydessä kohonnut riski ennenaikaisuuteen. Tämän yhteyden voi selittää moneen krooniseen sairauteen liittyvät silmämuutokset (esimerkiksi diabetekseen) ja näiden tautien riskit perinataaliterveyteen.

Taulukko 12. Kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lääkkeille altistuneiden perinataaliterveys lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla (liite 2). Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Yksikiöiset synnytykset ja lapset vuosina 1996–2010 (n=845 987).

Lääke-ryhmät (ATC-1)	Lääkkeille altistuneet	Altistuminen 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai sen aikana				
		Altistuminen, %	Ei altistumista, %	Vakioimaton OR	Vakioitu OR ¹	
A	44 857	Ennenaikaisuus	7,8	4,1	1,99 (1,92–2,06)	1,92 (1,86–2,00)
		Pienipainoisuus	4,1	3,2	1,32 (1,26–1,38)	1,26 (1,20–1,32)
		SGA	2,1	2,0	1,05 (0,99–1,11)	1,00 (0,94–1,07)
		LGA	7,7	2,7	2,93 (2,83–3,05)	2,86 (2,75–2,96)
		Kuolleisuus	0,7	0,6	1,11 (0,99–1,25)	1,06 (0,94–1,19)
B	8 628	Ennenaikaisuus	8,2	4,3	2,02 (1,87–2,18)	1,98 (1,84–2,14)
		Pienipainoisuus	6,6	3,2	2,12 (1,95–2,31)	2,08 (1,91–2,27)
		SGA	2,8	2,0	1,36 (1,20–1,54)	1,35 (1,19–1,52)
		LGA	3,1	2,9	1,06 (0,94–1,19)	0,97 (0,86–1,09)
		Kuolleisuus	1,2	0,6	1,98 (1,63–2,41)	1,90 (1,56–2,32)
C	22 915	Ennenaikaisuus	11,2	4,1	2,96 (2,83–3,09)	2,80 (2,69–2,93)
		Pienipainoisuus	9,9	3,0	3,48 (3,33–3,64)	3,30 (3,15–3,45)
		SGA	5,5	2,0	2,77 (2,61–2,94)	2,65 (2,50–2,82)
		LGA	3,4	2,9	1,16 (1,08–1,24)	1,07 (1,00–1,15)
		Kuolleisuus	1,0	0,6	1,67 (1,46–1,91)	1,58 (1,38–1,81)
D	43 138	Ennenaikaisuus	4,2	4,3	0,98 (0,93–1,02)	0,97 (0,92–1,01)
		Pienipainoisuus	3,1	3,2	0,97 (0,92–1,03)	0,96 (0,91–1,02)
		SGA	2,2	2,0	1,10 (1,04–1,17)	1,09 (1,02–1,15)
		LGA	2,7	2,9	0,95 (0,90–1,01)	0,97 (0,92–1,02)
		Kuolleisuus	0,6	0,6	0,98 (0,86–1,11)	0,98 (0,86–1,11)
G	78 649	Ennenaikaisuus	5,7	4,2	1,38 (1,34–1,43)	1,31 (1,26–1,35)
		Pienipainoisuus	4,0	3,1	1,29 (1,24–1,34)	1,19 (1,15–1,24)
		SGA	2,2	2,0	1,06 (1,01–1,11)	0,97 (0,93–1,02)
		LGA	3,1	2,9	1,05 (1,01–1,09)	1,09 (1,05–1,14)
		Kuolleisuus	0,8	0,6	1,29 (1,19–1,41)	1,29 (1,18–1,41)
H	27 170	Ennenaikaisuus	7,3	4,2	1,81 (1,73–1,90)	1,68 (1,61–1,77)
		Pienipainoisuus	5,1	3,2	1,63 (1,55–1,73)	1,49 (1,41–1,57)
		SGA	2,6	2,0	1,27 (1,18–1,37)	1,16 (1,08–1,25)
		LGA	4,5	2,9	1,54 (1,45–1,63)	1,52 (1,43–1,61)
		Kuolleisuus	0,8	0,6	1,29 (1,12–1,48)	1,22 (1,06–1,40)

Tulokset

J	248 744	Ennenaikaisuus	4,3	4,3	1,01 (0,99–1,03)	1,03 (1,01–1,05)
		Pienipainoisuus	3,2	3,2	1,00 (0,97–1,03)	1,02 (0,99–1,04)
		SGA	2,0	2,1	1,01 (0,98–1,04)	1,03 (0,99–1,06)
		LGA	3,3	2,8	1,17 (1,14–1,20)	1,13 (1,10–1,15)
		Kuolleisuus	0,6	0,6	0,94 (0,88–0,99)	0,94 (0,88–1,00)
L	4 769	Ennenaikaisuus	8,3	4,3	2,04 (1,84–2,26)	1,71 (1,54–1,89)
		Pienipainoisuus	6,3	3,2	2,02 (1,80–2,27)	1,58 (1,40–1,78)
		SGA	2,9	2,0	1,37 (1,16–1,61)	1,04 (0,88–1,22)
		LGA	2,3	2,9	0,83 (0,70–0,98)	0,89 (0,75–1,06)
		Kuolleisuus	0,8	0,6	1,32 (0,96–1,82)	1,24 (0,90–1,71)
M	41 639	Ennen-aikaisuus	5,0	4,3	1,18 (1,13–1,24)	1,15 (1,10–1,21)
		Pieni-painoisuus	3,9	3,2	1,22 (1,16–1,28)	1,18 (1,12–1,24)
		SGA	2,4	2,0	1,12 (1,06–1,20)	1,09 (1,03–1,16)
		LGA	3,2	2,9	1,09 (1,03–1,15)	1,09 (1,03–1,15)
		Kuolleisuus	0,7	0,6	1,15 (1,02–1,29)	1,11 (0,99–1,25)
N	53 583	Ennen-aikaisuus	5,1	4,2	1,21 (1,16–1,26)	1,18 (1,13–1,23)
		Pieni-painoisuus	4,2	3,2	1,33 (1,27–1,39)	1,28 (1,23–1,34)
		SGA	2,6	2,0	1,26 (1,20–1,33)	1,22 (1,16–1,29)
		LGA	3,1	2,9	1,08 (1,03–1,13)	1,07 (1,02–1,12)
		Kuolleisuus	0,7	0,6	1,23 (1,11–1,36)	1,16 (1,05–1,29)
P	4 031	Ennen-aikaisuus	7,1	4,3	1,72 (1,53–1,94)	1,74 (1,54–1,96)
		Pieni-painoisuus	5,8	3,2	1,81 (1,59–2,07)	1,82 (1,60–2,09)
		SGA	2,6	2,0	1,26 (1,04–1,51)	1,25 (1,04–1,50)
		LGA	2,8	2,9	0,99 (0,83–1,18)	0,99 (0,83–1,18)
		Kuolleisuus	1,1	0,6	1,82 (1,35–2,45)	1,82 (1,35–2,45)
R	109 855	Ennen-aikaisuus	4,4	4,3	1,03 (1,00–1,06)	1,02 (0,99–1,05)
		Pieni-painoisuus	3,3	3,2	1,03 (1,00–1,07)	1,02 (0,99–1,06)
		SGA	2,2	2,0	1,10 (1,06–1,15)	1,09 (1,05–1,14)
		LGA	3,1	2,9	1,07 (1,04–1,11)	1,06 (1,02–1,10)
		Kuolleisuus	0,6	0,6	0,95 (0,87–1,03)	0,95 (0,87–1,03)
S	18 121	Ennen-aikaisuus	3,9	4,3	0,91 (0,84–0,98)	0,89 (0,83–0,96)
		Pieni-painoisuus	2,9	3,2	0,90 (0,82–0,98)	0,88 (0,82–0,96)
		SGA	2,0	2,1	1,00 (0,91–1,10)	0,97 (0,88–1,07)
		LGA	2,7	2,9	0,97 (0,89–1,05)	1,02 (0,94–1,11)
		Kuolleisuus	0,5	0,6	0,75 (0,60–0,93)	0,76 (0,61–0,95)
V	36	Ennen-aikaisuus	13,9	4,3	3,66 (1,43–9,35)	3,34 (1,30–8,55)
		Pieni-painoisuus	5,6	3,2	1,82 (0,45–7,36)	1,60 (0,39–6,61)
		SGA	2,8	2,1	1,51 (0,25–9,27)	1,31 (0,21–8,34)
		LGA	0,0	2,9	0,38 (0,04–3,41)	0,40 (0,04–4,28)
		Kuolleisuus	2,8	0,6	4,71 (0,65–34,19)	4,62 (0,63–33,82)

Ennenaikaisuus = ennen 37 raskausviikkoa.

Pienipainoisuus = alle 2 500 grammaa.

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

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

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

¹ Vakioitu äidin iällä, pariteetilla, äidin asuinkuntaan perustuvalla erityisvastuualueella ja sosioekonomisella asemalla.

Raskaudenaikainen lääkkeidenkäyttö ja epämuodostumat

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tutkittaessa tarkasteltiin elävänä tai kuolleena syntyneitä lapsia tai vaikean epämuodostuman tai sairauden vuoksi keskeytettyjen raskauksien sikiöitä. Syntyneiden lasten tai keskeytyksien sikiöiden lääkkeille altistumista tarkasteltiin raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Sekoittavien tekijöiden vakioinnissa käytettiin raskaana olleen (synnyttäjän tai raskauden keskeyttäjän) ikää synnytys- tai keskeyttämispäivänä, pariteettia ja raskaudenaikaista tupakointia sekä lääkeryhmien kohdalla myös vakioitiin muiden lääkkeiden ostoja, eli oliko nainen käyttänyt muita lääkkeitä kyseisen ryhmän lääkkeen lisäksi.

Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat

Mille tahansa lääkkeelle tai lääkeaineelle raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana altistuneita lapsia tai sikiöitä oli aineistossa 286 044 ja altistumattomia 624 308. Altistuneilla oli hieman kohonnut riski merkittäviin epämuodostumiin: vakioitu OR 1,13, (95 %:n luottamusväli 1,11–1,16) (taulukko 13).

Tarkasteltaessa epämuodostumia ICD-9-diagnosiryhmittäin (Taulukko 13, Kuvio 14), havaittiin altistuneilla hieman kohonnut riski synnynnäiseen sydämen bulbus- ja väliseinädefektiin (ICD-9: 745, vakioitu OR 1,12 (95 %:n luottamusväli 1,07–1,17)), muihin synnynnäisiin sydänvikoihin (ICD-9: 746, vakioitu OR 1,12 (1,02–1,23)), muihin verenkiertoelimistön synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 747, vakioitu OR 1,16 (1,05–1,29)), ruoansulatuskanavan muihin synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 751, vakioitu OR 1,17 (1,04–1,31)), sukupuolielinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 751, vakioitu OR 1,19 (1,02–1,39)), virtsaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 753, vakioitu OR 1,12 (1,04–1,21)), muihin tuki- ja liikuntaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 756, vakioitu OR 1,11 (1,02–1,22)), sekä muihin synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 759, vakioitu OR 1,14 (1,02–1,28)).

Tarkasteltaessa epämuodostumia laajempina kokonaisuuksiina (yhdistetyt ICD-9-diagnosiryhmät, Taulukko 13), kaikissa ryhmissä oli altistuneilla hieman kohonnut riski epämuodostumiin paitsi hermoston, silmien, korvien, kasvojen ja kaulan synnynnäisten epämuodostumien ryhmällä.

Taulukko 13. Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys (1/10 000 syntynyttä lasta) diagnoosiryhmittäin sekä lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu (OR, 95 %:n luottamusväli). Merkittävät epämuodostumat. Altistumisaika 1. raskauskolmannes ja/tai sitä edeltävä kuukausi. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n= 876 979).

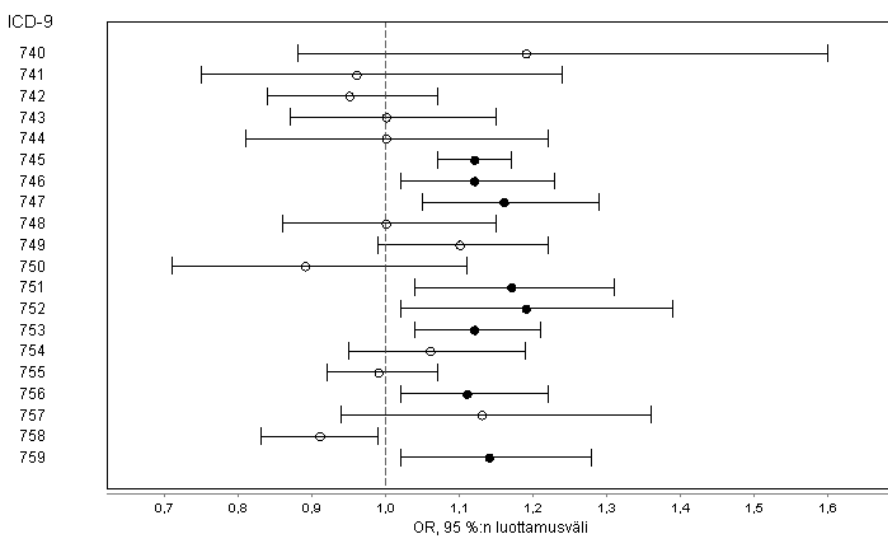
ICD-9 -diagnoosit	ICD-9- diagnoosi- koodit	Lääkkeelle altistuneet lapset tai sikiöt	Lääkkeelle altistumat- tomat lapset tai sikiöt	Vakioimaton	Vakioitu ¹
		1/10 000	1/10 000	OR (95 % CI)	OR (95 % CI)
Jokin merkittävä epämuodostuma		415,9	364,4	1,15 (1,12–1,17)	1,13 (1,11–1,16)
Hermoston, silmien, korvien, kasvojen ja kaulan synnynnäiset epämuodostumat	740–744	49,2	46,0	1,07 (1,00–1,14)	1,01 (0,93–1,09)
Verenkiertoelinten synnynnäiset epämuodostumat	745–747	172,4	142,9	1,21 (1,17–1,26)	1,13 (1,08–1,18)
Ruoansulatuselinten synnynnäiset epämuodostumat, lukuun ottamatta huulen ja suun alueen halkioita	750–751	28,0	24,5	1,15 (1,05–1,25)	1,11 (1,00–1,23)
Sukupuoli- ja virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat	752–753	100,1	89,9	1,14 (1,07–1,21)	1,12 (1,05–1,20)
Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat	754–756	61,9	54,6	1,12 (1,07–1,17)	1,06 (1,00–1,12)
Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat	740	3,1	3,0	1,05 (0,82–1,36)	1,19 (0,88–1,60)
Avoin selkäydinhalkio	741	5,1	4,6	1,11 (0,91–1,36)	0,96 (0,75–1,24)
Hermoston muut synnynnäiset epämuodostumat	742	20,1	20,8	0,97 (0,88–1,07)	0,95 (0,84–1,07)
Silmän synnynnäiset epämuodostumat	743	16,7	15,0	1,12 (1,00–1,25)	1,00 (0,87–1,15)
Korvan, kasvojen ja kaulan synnynnäiset epämuodostumat	744	7,8	6,7	1,16 (0,98–1,37)	1,00 (0,81–1,22)
Synnynnäiset sydämen bulbus- ja väliseinädefektit	745	141,9	118,0	1,21 (1,16–1,25)	1,12 (1,07–1,17)
Muut synnynnäiset sydänviat	746	34,5	29,1	1,19 (1,10–1,29)	1,12 (1,02–1,23)
Muun verenkiertoelimestön synnynnäiset epämuodostumat	747	29,5	24,4	1,21 (1,11–1,32)	1,16 (1,05–1,29)
Hengityselinten synnynnäiset epämuodostumat	748	14,7	14,0	1,05 (0,93–1,18)	1,00 (0,86–1,15)
Suulakihalkio ja Huulisuulakihalkio	749	26,7	24,3	1,10 (1,01–1,20)	1,10 (0,99–1,22)

Tulokset

Ylämahasuolikanavan synnynnäiset epämuodostumat	750	6,2	6,0	1,04 (0,87–1,25)	0,89 (0,71–1,11)
Ruoansulatuskanavan muut synnynnäiset epämuodostumat	751	22,6	19,3	1,17 (1,06–1,29)	1,17 (1,04–1,31)
Sukupuolielinten synnynnäiset epämuodostumat	752	12,3	10,4	1,19 (1,04–1,36)	1,19 (1,02–1,39)
Virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat	753	52,1	46,2	1,13 (1,06–1,21)	1,12 (1,04–1,21)
Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat	754	26,3	21,3	1,23 (1,13–1,35)	1,06 (0,95–1,19)
Muut raajojen epämuodostumat	755	46,3	45,9	1,01 (0,94–1,08)	0,99 (0,92–1,07)
Muut tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat	756	39,4	33,6	1,17 (1,09–1,26)	1,11 (1,02–1,22)
Ihon, hiusten ja kynsien synnynnäiset epämuodostumat	757	8,2	7,4	1,11 (0,94–1,30)	1,13 (0,94–1,36)
Kromosomianomaliat	758	40,2	41,7	0,96 (0,90–1,04)	0,91 (0,83–0,99)
Muut synnynnäiset epämuodostumat	759	22,7	19,8	1,15 (1,04–1,26)	1,14 (1,02–1,28)

¹Vakioitu: synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä synnytys- tai keskeyttämispäivänä, pariteetti, raskaudenaikainen tupakointi, ja lääkeostot.

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



Kuvio 14. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) ICD-9-diagnoosiryhmittäin (liite 5). Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n= 876 979).

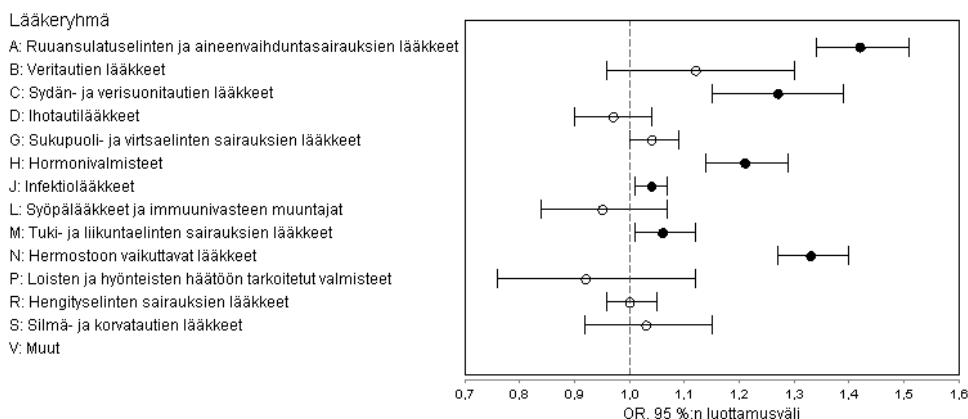
Epämuodostumariski ja tarkemmin seurattavat epämuodostumat

Epämuodostumarekisterissä seurataan tarkemmin tiettyjä epämuodostumia (liite 6) ja näistä joillekin epämuodostumille havaittiin kohonnut riski, kun lapsi tai sikiö oli altistunut mille tahansa lääkkeelle raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (vakioitu OR (95 %:n luottamusväli)): synnynnäinen nenänieluaukkojen umpeuma (vakioitu OR 1,64 (1,10–2,45)), suulakihalkio (CP) (vakioitu OR 1,19 (1,05–1,34)), anorektaaliumpeuma tai -ahtauma (vakioitu OR 1,23 (1,02–1,49)), siittimen ylähalkioisuus (epispadia) (vakioitu OR 2,19 (1,12–4,31)), raajapuuttuma (vakioitu OR 1,26 (1,09–1,46)) ja preaksiaalinen polydaktylia (vakioitu OR 1,33 (1,07–1,65)).

Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat

Epämuodostumia tarkasteltiin lääkeryhmittäin raskaudenaikaisen (ensimmäinen raskauskolmannes ja/tai sitä edeltävä kuukausi) altistumisen mukaan ATC-1-tasolla (kuvio 15). Merkittävien epämuodostumien riski oli kohonnut kuudessa lääkeryhmässä: ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A) (vakioitu OR 1,42 (95 %:n luottamusväli 1,34–1,51)), sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C) (vakioitu OR 1,27 (1,15–1,39)), systemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja (H) (vakioitu OR 1,21 (1,14–1,29)), sys-

teemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet (J) (vakioitu OR 1,04 (1,01–1,07)), tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet (M) (vakioitu OR 1,06 (1,01–1,12)) ja hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N) (vakioitu OR 1,33 (1,27–1,40)).



Kuvio 15. Merkittävien epämuodostumien riski (vakioitu OR, 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla. Altistuneiden ja altistumattomien välinen vertailu. Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n= 876 979).

Epämuodostumariski kasvoi lääkemäärien lisääntyessä ATC-1-tasolla (altistuminen yhden lääkeryhmän lääkkeelle, vakioimaton OR 1,11 (1,07–1,15); altistuminen kahden lääkeryhmän lääkkeelle, vakioimaton OR 1,19 (1,13–1,25); altistuminen kolmen tai useamman lääkeryhmän lääkkeelle, vakioimaton OR 1,34 (1,23–1,47)). Riskit analysoitiin myös ATC-3- ja ATC-5-tasolla ja riskin kasvu oli samansuuntainen.

Epämuodostumariskejä tarkasteltiin myös tarkemmin ATC-3-tasolla ja ICD-9-diagnoseittain, ja joissakin lääkeryhmissä havaittiin yhteys raskaudenaikaisen (ensimmäinen raskauskolmannes ja/tai sitä edeltävä kuukausi) lääkealtistumisen ja epämuodostumariskin välillä. Näissä tuloksissa näkyi jo kirjallisuudessa aiemmin kuvattuja yhteyksiä tiettyjen lääkkeiden ja epämuodostumariskien välillä, esimerkiksi epilepsialääkkeet ja sydän- ja verisuonitautien lääkkeet. Tuloksissa näkyy myös jo kuvattuja yhteyksiä tiettyjen pitkäaikaissairauksien tai tilojen ja epämuodostumien välillä (esimerkiksi diabetes ja hedelmättömyys). Osa havainnoista perustuu myös hyvin pieniin tapausmääriin.

Sikiölle haitalliseksi luokiteltujen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat

Lääkkeiden raskaudenaikaista käyttöä koskevan turvallisuusluokituksen (liite 3) mukaisessa tarkastelussa havaittiin, että selvästi haitallisille lääkkeille tai mahdollisesti haitallisille lääkkeille altistuneilla oli hieman koholla oleva riski merkittäviin epämuodostumiin verrattuna näille lääkkeille altistumattomiin (vakioitu OR 1,13 (1,10–

1,16)). Kun altistuminen rajattiin vain selkeästi haitallisiin lääkkeisiin, riski merkittäviin epämuodostumiin oli hieman korkeampi (vakioitu OR 1,18 (1,12–1,25)).

Pitkäaikaissairaus ja epämuodostumat

Pitkäaikaissairauksia tutkittiin erityiskorvattavien lääkkeiden korvausoikeuksien kautta. Pitkäaikaissairaiden raskaana olleiden (synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden) naisten lapsilla tai sikiöillä oli hieman suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin (vakioitu OR 1,27 (1,22–1,32)). Epämuodostumariskiä tarkasteltiin myös erityiskorvausoikeuden mukaan (taulukko 14). Epilepsian ja psykoosin vuoksi erityiskorvattavuuden saaneita tarkasteltiin myös yhdistämällä kaikki epilepsian tai kaikki psykoosin vuoksi erityiskorvattavat lääkehoidot (epilepsiassa Kelan koodit 111, 181, 182, 183, psykoosissa Kelan koodit 112, 188).

Yleisimmistä pitkäaikaissairauksista diabetekselle altistuneilla oli raskaana olleilla suurin riski epämuodostumiin (vakioitu OR 2,76 (95 %:n luottamusväli 2,50–3,05)). Selkeästi kohonnut riski oli myös glaukoomalle (vakioitu OR 2,03 (1,32–3,12)) ja krooniselle sydämen vajaatoiminnalle (vakioitu OR 2,03 (1,31–3,14)) altistuneilla lapsilla tai sikiöillä. Hieman kohonnut riski oli epilepsialle (vakioitu OR 1,51 (1,35–1,69)), psykoosille (vakioitu OR 1,30 (1,10–1,54)), reumaattisille sairauksille (vakioitu OR 1,26 (1,11–1,43)), krooniselle verenpainetaudille (vakioitu OR 1,24 (1,06–1,45)) sekä kilpirauhasen vajaatoiminnalle (vakioitu OR 1,20 (1,07–1,34)) altistuneilla lapsilla tai sikiöillä. Monissa pitkäaikaissairauksien ryhmissä tapausmäärät olivat hyvin pieniä.

Taulukko 14. Raskaana olleen (synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen) naisen pitkäaikaissairaudelle altistuneiden lasten tai sikiöiden lukumäärä ja merkittävien epämuodostumatapausten lukumäärä. Pitkäaikaissairaudelle altistuneiden vertailu altistumattomiin (OR, 95 %:n luottamusväli). Syntyneet lapset ja raskaudenkeskeytyksissä sikiöt vuosina 1996–2010 (n = 876 979).

Raskaana olleen krooninen sairaus sekä eräät rajoitusti peruskorvattavat lääkitykset	Kelan sairauskoodit	Altistuneet lapset ja sikiöt	Altistuneet lapset ja sikiöt, joilla merkittävä epämuodostuma	Vakioimaton OR (95 % CI)	Vakioitu OR ¹ (95 % CI)
		n	n		
Mikä tahansa krooninen sairaus	101–610	59 230	2 828	1,29 (1,24–1,35)	1,27 (1,22–1,32)
Aivoisäkkeen etulohkon vajaatoiminta	101	100	6	1,62 (0,71–3,70)	1,60 (0,70–3,68)
Vesitystauti	102	67	3	1,20 (0,38–3,80)	1,17 (0,36–3,73)
Diabetes	103	4 540	446	2,78 (2,52–3,07)	2,76 (2,50–3,05)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	104	7 237	339	1,25 (1,12–1,39)	1,20 (1,07–1,34)
Lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta	105	80	1	0,32 (0,05–2,30)	0,32 (0,04–2,30)
Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta	106	138	8	1,56 (0,77–3,19)	1,52 (0,74–3,13)
Pernisiöosi anemia ja muut B 12 - vitamiinin imeytymishäiriöt	107	281	15	1,43 (0,85–2,40)	1,30 (0,77–2,19)
Myasthenia Gravis	108	127	7	1,48 (0,69–3,17)	1,37 (0,63–2,95)
MS-tauti	109	380	22	1,56 (1,02–2,40)	1,47 (0,95–2,27)
Parkinsonin tauti	110	8	2	8,44 (1,70–41,79)	7,92 (1,60–39,30)
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat	111	5 927	333	1,51 (1,35–1,69)	1,51 (1,35–1,69)
Psykoosit	112	2 788	148	1,42 (1,20–1,68)	1,31 (1,11–1,55)
Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt	113	25	2	2,20 (0,52–9,33)	1,41 (0,32–6,23)
Glaukooma	114	284	23	2,23 (1,46–3,42)	2,03 (1,32–3,12)
Rintasyöpä	115	61	3	1,31 (0,41–4,17)	1,01 (0,31–3,26)
Leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydintaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit	117	507	18	0,93 (0,58–1,49)	0,92 (0,57–1,48)
Trigeminus- tai glossofaryngikusneuralgia	119	59	5	2,35 (0,94–5,86)	2,03 (0,80–5,18)
Gammaglobuliinin puutostila	120	27	1	1,00 (0,14–7,18)	0,86 (0,11–6,45)
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	121	406	25	1,67 (1,12–2,50)	1,45 (0,97–2,19)
Aplastinen anemia	122	13	2	4,60 (1,02–20,74)	4,13 (0,89–19,08)
D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt	123	73	7	2,69 (1,24–5,86)	2,49 (1,13–5,49)
Krooniset hyytymishäiriöt	126	129	5	1,02 (0,42–2,49)	1,04 (0,42–2,56)
Elinsiirron tai kudossiirron jälkitila	127	82	6	2,00 (0,87–4,58)	1,67 (0,72–3,90)

Tulokset

Gynekologiset syövät	128	15	1	1,83 (0,24–13,76)	2,04 (0,27–15,43)
Itsenäinen verihiihtaleiden tai granulocyttien niukkuus	129	80	3	1,00 (0,32–3,14)	0,99 (0,31–3,16)
Pahanlaatuiset kasvaimet, joita ei ole valtioneuvoston asetuksessa erikseen mainittu	130	102	6	1,59 (0,70–3,62)	1,54 (0,67–3,54)
Sarkoidoosi	132	101	6	1,61 (0,71–3,66)	1,48 (0,65–3,40)
Vaikea haiman krooninen vajaatoiminta	133	24	3	3,62 (1,08–12,13)	3,85 (1,15–12,92)
Yleinen erythrodermia	134	42	3	1,55 (0,60–6,29)	1,72 (0,52–5,68)
Dialyysihoitoa edellyttävä uremia	137	29	2	1,91 (0,46–7,93)	1,45 (0,34–6,25)
Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä vaikea anemia	138	30	2	1,83 (0,44–7,62)	1,57 (0,37–6,69)
Melanooma ja munuaissyöpä:interferoni alfa	180	7	1	4,23 (0,51–35,03)	3,40 (0,38–30,50)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: vigabatriini	181	111	11	2,80 (1,50–5,21)	2,52 (1,34–4,75)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: gabapentiini ja tiagabiini	182	235	15	1,72 (1,02–2,91)	1,77 (1,05–3,00)
Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: lamotrigiini ja topiramaatti	183	740	54	1,99 (1,51–2,63)	1,99 (1,51–2,64)
Vaikeahoitoinen psykoosi	188	264	17	1,74 (1,06–2,85)	1,71 (1,04–2,80)
Krooninen sydämen vajaatoiminta	201	308	22	1,95 (1,26–3,00)	2,03 (1,31–3,14)
Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat	202	5 350	260	1,29 (1,14–1,47)	1,26 (1,11–1,43)
Krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	203	24 307	944	1,02 (0,96–1,09)	1,02 (0,95–1,09)
Krooninen verenpainetauti	205	3324	174	1,40 (1,20–1,63)	1,24 (1,06–1,45)
Krooninen sepelvaltimotauti	206	28	1	0,94 (0,13–6,89)	0,77 (0,10–5,68)
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	207	313	16	1,36 (0,83–2,25)	1,38 (0,83–2,28)
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti	208	4 407	161	0,96 (0,82–1,12)	0,94 (0,81–1,11)
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt (familaalinen hyperkolesterolemia ja tyypin III dyslipoproteinemia)	211	408	13	0,83 (0,48–1,45)	0,83 (0,48–1,44)
Kihti	212	22	1	1,22 (0,17–8,96)	1,34 (0,18–9,93)
Kasvuhormoni	301	4	1	8,43 (0,88–81,04)	9,02 (0,94–86,28)
Interferoni beeta ja muut merkittävät ja kalliit MS-taudin hoidossa käytettävät lääkkeet	303	447	23	1,37 (0,90–2,09)	1,36 (0,89–2,07)
Orlistaatti, sibutramiini ja muut merkittävät ja kalliit liikalihavuuden hoidossa käytettävät lääkkeet	310	39	3	2,11 (0,65–6,84)	1,76 (0,53–5,78)
Adalimumabi, anakinra, etanersepti, golimumabi ja sertolitsumabipegoli (reumaattiset sairaudet)	313	138	6	1,16 (0,51–2,62)	1,10 (0,48–2,51)

Klopidogreeli	315	11	1	2,54 (0,33–19,76)	1,82 (0,22–15,38)
Pimekrolimuusi- ja takrolimuusi-voide	317	644	35	1,46 (1,04–2,05)	1,47 (1,04–2,07)
Synnyttäessä aineenvaihdunnan häiriöt	503	13	1	2,19 (0,29–16,29)	1,59 (0,20–12,95)
Ravintoaineiden, lähinnä rasvojen, vaikeat imeytymishäiriöt	601	50	2	1,06 (0,26–4,34)	0,83 (0,20–3,47)
Kaikki epilepsiat	111, 181-183	5 952	334	1,51 (1,35–1,69)	1,51 (1,35–1,69)
Kaikki psykoosit	112, 188	2813	148	1,41 (1,19–1,66)	1,30 (1,10–1,54)

¹ Vakioitu: synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen ikä, pariteetti ja raskaudenaikainen tupakointi. Kukin tapaus voi esiintyä kussakin sairaudessa / sairausryhmässä vain kerran, mutta voi esiintyä eri ryhmässä. Lääkkeidenkäyttöä ei ole otettu huomioon analyysissä.

Tiivistelmät hankkeessa julkaistuista tutkimuksista

Hankkeessa on julkaistu useita kansainvälisiä tutkimuksia, joiden päälöydökset esitetään tässä kappaleessa.

Antipsykoottisia lääkkeitä käyttäneillä korkeampi riski keskeytykseen

Tutkimuksessa selvitettiin raskaana olevien mielenterveyttä tutkimalla Lääkehoito ja raskaus -hankkeen aineistosta antipsykoottisten lääkkeiden käyttöä 0–3 kuukautta ennen raskautta (Gissler ym., 2010). Aineistosta laskettiin riski raskaudenkeskeytykseen lääkkeitä käyttäneiden ja käyttämättömien välillä ja havaittiin, että antipsykoottisia lääkkeitä käyttäneillä oli useammin raskaudenkeskeytyksiä (30,9 %) kuin muilla raskaana olevilla naisilla (15,5 %). Taustatekijät selittivät kolmasosan kohonneesta riskistä.

SSRI-lääkkeillä vaikutuksia epämuodostumariskiin

Tutkimuksessa analysoitiin vuosien 1996–2006 synnytyksiä ja epämuodostumia sekä sikiövaurion perusteella tehtyjä raskaudenkeskeytyksiä Lääkehoito ja raskaus -aineistosta (Malm ym., 2011). Aineistosta verrattiin tapauksia, joilla oli ollut raskauden ensimmäisen trimesterin aikana altistus selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI), altistumattomiin verrokkeihin. Tutkimuksessa ei havaittu yleistä kohonnutta riskiä epämuodostumiin SSRI-lääkealtistuksella, mutta yksittäisillä lääkkeillä havaittiin kohonnut riski tiettyihin epämuodostumiin, kuten fluoksetiinien käytön yhteys kohonneeseen riskiin kammioväliseinäaukkoon (vakioitu OR 2,03, 95 %:n luottamusväli 1,28–3,21) ja sitalopraamin käytön yhteys kohonneeseen riskiin hermostoputken sulkeutumishäiriöihin (vakioitu OR 2,46, 95 %:n luottamusväli 1,20–5,07). Tätä tietoa voidaan hyödyntää lääkkeiden määrämisessä raskausaikana.

Kansallinen rekisteri raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön seurannaksi Suomessa vuosina 1996–2006

Tutkimuksessa kuvattiin Lääkehoito ja raskaus -hankkeen aineisto vuosien 1996–2006 osalta ja kuvattiin raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä (Artama ym., 2011). Tutkimuksessa selvitettiin myös raskaudenaikaisen lääkealtistuksen vaikutuksia perinataaliterveyden mittareihin eri altistusjaksoilla.

SSRI-lääkkeillä vaikutuksia vastasyntyneen riskiin korkeaan keuhkovaltimopaineeseen

Vastasyntyneen korkea keuhkovaltimopaine on vaarallinen tauti, joka esiintyy jopa kahdella tuhannesta syntyneestä. Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) käyttö on lisääntynyt raskauden aikana ja niiden käyttöön on yhdistetty mahdollinen riski vastasyntyneen korkealle keuhkovaltimopaineelle. Tutkimuksessa yhdistettiin pohjoismaisten rekistereiden tietoja ja tutkittiin 1,6 miljoonan synnytyksen tietoja Suomesta, Tanskasta, Islannista, Norjasta ja Ruotsista vuosina 1996–2007 (Kieler ym., 2012). Suomen aineiston osalta yhdistettiin Lääkehoito ja raskaus -aineistoon tiedot lasten tiedot sairaalakäynneistä ja diagnooseista hoitoilmoitusrekisteristä. Synnyttäneistä 0,7 prosenttia oli käyttänyt SSRI-lääkkeitä ja tutkimuksessa havaittiin kohonnut riski korkeaan keuhkovaltimopaineeseen niillä syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet SSRI-lääkkeille erityisesti raskauden loppuvaiheessa (vakioitu OR 2,1, 95 %:n luottamusväli 1,5–3,0) tai raskauden alkuvaiheessa (vakioitu OR 1,4, 95 %:n luottamusväli 1,0–2,0).

SSRI-lääkkeillä vaikutuksia lapsen hermoston kehitykseen

Syntyneiden lasten hermoston kehitystä halutaan tutkia yhdistämällä Lääkehoito ja raskaus -aineiston tietoihin lasten tiedot sairaalakäynneistä ja diagnooseista hoitoilmoitusrekisteristä. Julkaisussa kuvataan aineisto, joka kattaa vuodet 1996–2010 (Malm ym., 2012). Tutkimuksessa selvitetään lasten psykiatristen ja hermoston kehitykseen liittyviä mittareita SSRI-altistumisella ja ilman altistumista. Aineistossa olevista synnyttäneistä naisista, 1,9 prosenttia käytti SSRI-lääkettä raskauden aikana ja altistuneiden lasten psykiatristen tai hermoston kehitykseen liittyvien oireiden esiintyvyys oli 6,9 prosenttia.

SSRI-lääkkeillä ei yhteyttä kuolleena syntymiseen tai imeväiskuolleisuuteen

Tutkimuksessa selvitettiin SSRI-lääkkeiden käyttöä raskauden aikana ja sen yhteyttä kuolleena syntymiseen, neonataalivaiheen kuolleisuuteen (0–27 vrk ikäisenä) ja imeväisvaiheen kuolleisuuteen (28–364 vrk ikäisenä) (Stephansson ym., 2013). Tutkimuksessa yhdistettiin Suomen, Ruotsin, Norjan, Tanskan ja Islannin rekisteritietoja. Yhteensä tutkimuksessa oli 1 633 877 yksisikiöistä synnytystä ja synnyttäjistä 1,79 prosenttia oli käyttänyt SSRI-lääkettä raskauden aikana. Suuresta aineistosta ei havaittu yhteyttä raskaudenaikaisen SSRI-altistumisen ja kuolleena syntymisen tai imeväiskuolleisuuden välillä.

Epilepsia ja epilepsialääkkeet kasvattavat riskia monelle perinataaliterveyden haitalle

Tutkimuksessa tutkittiin raskaana olevan naisen epilepsian ja epilepsialääkityksen vaikutuksia perinataaliterveyteen (Artama ym., 2013). Aineistossa käytettiin yksisikiöisiä synnytyksiä vuosina 1996–2008. Syntyneistä lapsista 0,6 prosenttia oli altistunut äidin epilepsialle ja näistä yli puolet oli myös altistunut epilepsialääkkeelle. Altistuminen epilepsialle kasvatti lapsen riskiä mm. matalalle 5 minuutin Apgar pisteille ja altistuminen epilepsialääkkelle hieman kasvatti riskejä tehohoidon tarpeelle.

Pohdinta

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tavoitteina oli seurata raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä, lääkkeidenkäytön vaikutusta syntyneiden lasten terveyteen sekä epämuodostumariskiä. Aineiston avulla saatiin merkittävää ja kattavaa väestötasosta tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä 15 vuoden ajalta ja käytön turvallisuudesta ja mahdollisista haittavaikutuksista.

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

Tiedot lääkkeiden käytöstä perustuvat Kelan tietoihin apteekeissa sairausvakuutuslain perusteella korvatuista lääkeostoista. Aineiston perusteella ei voida tietää, käyttikö raskaana oleva nainen lääkettä todella eikä mahdollisen käytön tarkkaa ajankohtaa. Aikaisemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että erityisesti pitkäaikaissairaat käyttävät heille määrättyjä lääkkeitä myös raskauden aikana (Olesen ym. 2001, Malm ym. 2003).

Lääkekorvausjärjestelmä ja sen piiriin kuulunut lääkevalikoima ovat muuttuneet tarkastelujakson aikana. Vuoteen 2006 asti korvausjärjestelmässä oli käytössä kiinteä ostokertakohtainen omavastuu, jonka alle jääviä lääkeostoja ei korvattu ja jotka eivät siten kirjautuneet reseptitiedostoon. Vuonna 2005 tämä omavastuu oli 10 euroa. Vuoden 2006 alussa kiinteä omavastuu poistui, ja siitä lähtien myös edullisimmat korvatut lääkeostot ovat mukana aineistossa. Tämä näkyy aineistossa sekä yleisenä lääkkeiden käytön kasvuna että yksittäisten lääkkeiden ostomäärien muutoksina. Aineistosta puuttuvat itsehoitolääkkeet sekä sairausvakuutuskorvausten ulkopuolelle jäävät reseptilääkkeet, kuten rokotteet, ja mahdolliset sairaalassa käytetyt lääkkeet sekä reseptilääkkeet, jotka avohoidossakaan eivät kuulu korvausten piiriin, kuten osa unilääkkeiden pienimmistä pakkauksista, ehkäisyvalmisteet ja monet silmälääkkeet. Lääkkeistä, joista korvaus on haettu Kelan toimistosta tai työpaikkakassasta (ennen vuotta 2007), ei ole tietoa aineistossa. Yksittäisen lääkkeen kasvava tai vähentynyt käyttö on voinut myös johtua lääkkeen ottamisesta korvauksen piiriin tai korvattavuuden lakkaamisesta. Raskaana olevan aiemmin ostamat tai hänen käyttämänsä muille määrättyt lääkkeet eivät näy aineistossa.

Aineistosta puuttuu pääsääntöisesti tieto lääkkeen käyttöaiheesta. Tämä olisi lisännyt monessa tapauksessa mahdollisuutta selvittää, liittyykö lapsen tai sikiön

ongelmiin äidin taustalla oleva perussairaus vai tämän käyttämä lääke. Tämän tiedon puuttumisen vaikutuksia on hyvin vaikea arvioida.

Keskenmenoon tai kohdun ulkoiseen raskauteen päättyneet raskaudet eivät sisälly aineistoon. Jatkossa olisikin kiinnostavaa mahdollisesti selvittää keskenmenoja koskevia tietoja yhdistämällä Kelan reseptitietoja THL:n erikoissairaanhoidon ja avohuollon hoitoilmoitusrekistereihin ilmoitettuihin keskenmenotietoihin. Keskenmenotietojen kattavuus ja luotettavuus olisi arvioitava erikseen.

Virhelähteistä huolimatta aineistosta voitiin hyvin selvittää raskaudenaikaista lääkkeidenkäyttöä ja käytön kehitystä sekä synnyttäneillä naisilla että raskauden keskeyttäneillä naisilla. Aineistosta voitiin selvittää käytön yleisyyttä eri-ikäisillä naisilla ja eri raskauden vaiheissa käytettyjä lääkkeitä sekä raskaana olleiden pitkäaikaissairauksia ja niihin liittyvää lääkkeiden käyttöä. Lääkkeidenkäyttöä voitiin tarkastella myös raskaudenaikaisen käytön turvallisuusluokituksen ja sikiölle haitallisten lääkkeiden käyttöajankohdan mukaan.

Pienistä tapausmääristä huolimatta aineistosta voitiin luotettavasti tutkia raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Markkinoille tulee jatkuvasti uusia lääkkeitä, joiden seuranta on tarpeellista, kun halutaan selvittää lääkkeen turvallisuutta kehittyvälle sikiölle. Aineiston käyttö tutkimustarkoituksiin on todettu tärkeäksi myös kansainvälisesti ja hankkeessa on tehty paljon kansainvälistä yhteistyötutkimusta. Euroopan lääkevirasto EMA on myös asettanut lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden tärkeäksi painopistealueeksi tulevaisuuden lääketurvallisuuden seurannassa (www.encepp.eu), ja tähän Lääkehoito ja raskaus -hanke tarjoaa erinomaisen ja kansainvälisestikin ainutlaatuisen mahdollisuuden. Aineistolla on mahdollista tutkia myös lääkkeille altistuneiden terveyttä pitkäaikaisseurannalla yhdistämällä terveydenhuollon rekistereitä. Lääkehoito ja raskaus -hankkeen yhteydessä tehdyn tutkimuksen ja kehitystyön aikana on havaittu, että aineistoa tulisi edelleen laajentaa ja jatkaa seurantaa raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä hyödyntämällä kansallisia terveysrekistereitä.

Lähteet

- Artama M, Gissler M, Malm H, Paldán M, Ritvanen A, Asiantuntijaryhmä (2009) Lääke ja raskaus pilottihankkeen tuloksia: raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataali-terveys ja epämuodostumariski. Raportti 28/2009. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.
- Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A (2011) Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jul;20(7):729-38.
- Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drug and Pregnancy Group (2013) Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf. May*;36(5):359-69.
- Barr M Jr (1994) Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*; 50:399-409.
- Butler-O'Hara M, D'Angio CT (2002) Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol*; 22:541-546
- Clayton-Smith J, Donnai D (1995) Fetal valproate syndrome. *J Med Genet*;32:724-727.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner LM (1994) A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*;271:146-150.
- Cohlan SQ (1977) Tetracycline staining of teeth. *Teratology*;15:127-130.
- De Jong-Van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC (1999) Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. *European Medicine and Pregnancy Group. Teratology*; 60:33-36.
- Dombrowski MP, Schatz (2008) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics - asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 111:457-64.
- EUROCAT (2005) EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf> (luettu 1.7.2013).
- Fimea (2010) Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD). Helsinki: Edita Prima Oy.
- Gissler M, Teperi J, Forssas E, Hemminki E (1993) Syntymärekisterin luotettavuustutkimus 1991. *Stakes Aiheita* 1/1993.
- Gissler M, Ollila E, Teperi J, Hemminki E (1994) Impact of Induced Abortions and Statistical Definitions on Perinatal Mortality Figures. *Pediatric Perinatal Epidemiol*; 8:391-400.
- Gissler M, Teperi J, Hemminki E, Meriläinen J (1995) Data quality after restructuring a nationwide medical birth registry. *Scand J Soc Med*; 23: 75-80.
- Gissler M, Artama M, Ritvanen A, Wahlbeck K (2010) Use of psychotropic drugs before pregnancy and the risk for induced abortion: population-based register-data from Finland 1996-2006. *BMC Public Health.* Jun 30; 10:383
- International Clearing House for Birth Defects Surveillance and Research 2005. WebGuide. <http://www.icbdsr.org/page.asp?n=WebGuide> (luettu 1.7.2013).
- Jones KL, Smith DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*; 2:999-1001.
- Kalter H (2003) Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotox Teratol*;25:131-282.
- Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B (2012) Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ.* Jan 12;344:d8012.
- Lammer EL, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB (1988) Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet*; 43:A58.
- Lennestål R, Källén B (2007) Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*;27:607-13.
- Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. (2003) Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register- based study. *Eur J Clin Pharmacol*;59:127-33.
- Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A (2011) Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol.* Jul;118(1):111-20.
- Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague I, Sourander A (2012) Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry.* Dec 4;12:217.
- McBride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*; 2:358.
- Newman CG (1985) Teratogen update:clinical aspects of thalidomide embryopathy—a

- continuing preoccupation. *Teratology*; 32:133–144.
- Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT (2007) Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*; 102:1406–13.
- Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, De Jong-Van den Berg L, Olsen J (2001) Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology*; 12:497–501.
- Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G (1998) Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med*; 338:1881–1885.
- Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R (1999) Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*; 354:1615.
- Pihkala J, Hakala T, Voutilainen P, Raivio K (1989) Uudet suomalaiset sikiön kasvukäyrät. *Duodecim*; 105: 1540-1546.
- Reuvers M, Schaefer C. *Kirjassa Drugs during pregnancy and lactation, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.*
- Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects. 3rd edition. Marcel Dekker, New York and Basel 2000.*
- Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Nielsen RB, Zoega H, Valdimarsdóttir U (2013) Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA. Jan 2;309(1):48–54.*
- Tomson T, Hiilesmaa V (2007) Epilepsy in pregnancy. *Br Med J*; 335:769–73.
- Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (2014) Epämuodostumat. www.thl.fi/tilastot/epamuodostumat (luettu 10.4.2014).

Liite 1. Käsitteet ja määritelmät

Tutkimuksessa on käytetty vuosina 1996–2010 käytössä tai voimassa olleita käsitteitä ja määritelmiä, mikäli ei ole ilmoitettu toisin (Komulainen, J. (toim.) 2012: Suomalainen tautien kirjaamisen ohejkirja. THL.).

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 Osllossa, Norjassa sijaitseva WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Suomenkielisenä luokitusta julkaisee Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea. Järjestelmään tehdään vuosittain tarkistuksia. Tässä tutkimuksessa on käytetty vuoden 2010 luokitusta.

Average for gestational age (AGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on raskauden kestoja vastaava.

Elävänä syntynyt

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

Ennenaikainen vastasyntynyt

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

Epämuodostuma

Todettu merkittävä synnynnäinen rakenteellinen poikkeavuus, kromosomi-poikkeavuus tai synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta tai teratooma. 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.

Epämuodostumatapaus

Epämuodostumarekisteriin hyväksytty tapaus eli Suomessa elävänä tai kuolleena syntynyt lapsi tai spontaanisti abortoitunut tai keskeytetty sikiö, jolla on todettu

ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma ja jonka äiti on asunut synnytyksen ja pääosin myös raskauden aikana Suomessa.

Epämuodostumatapauksien esiintyvyys

Epämuodostumatapauksien (syntyneet lapset) lukumäärä 10 000 vastasyntyntä kohti.

Epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyys

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

Erittäin pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen lapsen tai sikiön paino, joka on alle 1000 grammaa (< 1000 g).

Hyvin pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen lapsen tai sikiön paino, joka on alle 1500 grammaa (< 1500 g).

Imeväiskuolleisuus(luku)

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

Keskenmeno

Raskauden spontaani päättymisen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää, tai luotettavalla tutkimusmenetelmällä todettu sikiön spontaani kohdunsisäinen kuolema ja siihen liittyvä toimenpiteillä aikaansaatu raskauden päättymisen ennen 22+0 raskausviikkoa (< 22+0 vrk), kun sikiö painaa alle 500 grammaa (< 500 g).

Kuolleena syntynyt

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

Large for gestational age (LGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on yli kaksi keskihajontaa korkeampi kuin raskauden kestoa vastaava normaali paino (Pihkala ym., 1989).

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 korvauserusteeksi hyväksyttävän kohtuullisen tukkuhinnan.

Lääkekorvausjärjestelmässä on kolme korvausluokkaa: peruskorvausluokka sekä alempi ja ylempi erityiskorvausluokka. Tarkastelujaksolla 1995–2005 peruskorvausluokassa lääkkeen hinnasta korvattiin kiinteän ostokertakohtaisen omavastuun (8,41/10 euroa) jälkeen puolet. Erityiskorvausluokissa korvaus oli kiinteän

ostokertakohtaisen omavastuun (4,20/5 euroa) jälkeen 75 tai 100 prosenttia. Vuotuisen omavastuuosuuden ylittyttyä potilas sai korvattavat lääkkeet maksutta. Vuodesta 2006 alkaen ostokertakohtainen omavastuu poistui, ja peruskorvausluokassa korvaus oli 42 prosenttia ja alemmassa erityiskorvausluokassa 72 prosenttia lääkkeen hinnassa. Ylemmässä erityiskorvausluokassa kiinteä omavastuu muuttui lääkekohtaiseksi ja aleni kolmeen euroon, jonka jälkeen korvattiin 100 prosenttia lääkkeen hinnasta. Vuotuisen omavastuun ylittämisen jälkeen potilas maksoi lääkkeistään 1,50 euron omavastuun. 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 vuodesta 1999 alkaen rajoitettu eräissä kalliissa ja hoidollisesti merkittävässä lääkkeissä. Hoidollinen peruste näille rajoitetusti peruskorvattaville lääkkeille on osoitettava lääkärin lausunolla. Ryhmään kuuluvat mm. eräät MS-taudin, Alzheimerin taudin ja syöpäsairauksien hoitoon tarkoitetut lääkevalmisteet. Myös kliinisten ravintovalmisteiden korvaaminen edellyttää Kelan, lääkärin lausunnon perusteella, myöntämää korvausoikeutta.

Lääkeosto

Samalla kerralla yhdellä lääkemääräyksellä toimitettua yhden valmisteen lääkemäärä.

Pariteetti

Aiempien synnytysten lukumäärä.

Perinataalikuolleisuus(luku)

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

Perinataalivaihe

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

Pieni syntymäpaino

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

Raskauden keskeyttäminen

Toimenpiteillä käynnistetty raskauden päättyminen, joka ei ole synnytys, ja joka johtaa yhden tai useamman sikiön (\geq 1) kuolemaan ja jossa sikiön ei tiedetä kuolleen kohtuun ennen keskeyttämistoimenpidettä.

Raskauden kesto (gestaatioikä)

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

Syntymärekisterissä käytetään parasta arviota raskauden kestosta synnytys-hetkellä, joka on synnytyskertomuksessa luotettavimmaksi arvioitu raskauden kesto synnytys-hetkellä. Raskaudenkeskeyttämisrekisterissä raskauden kesto lasketaan keskeyttämistoimenpidepäivän mukaan. Spontaaneissa keskenmenoissa raskauden kesto lasketaan sikiön synnyttämispäivän mukaan. Epämuodostumarekisterissä käytetään edellä esitettyjä laskutapoja synnytysten, sikiöperusteella tehtyjen raskauden keskeyttämisten ja spontaanien keskenmenojen kohdalla.

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 alle kaksi keskihajontaa alhaisempi kuin raskauden kesto vastaava normaali paino (Pihkala ym., 1989).

Synnytys (syntynyt lapsi)

Vähintään 22+0 raskausviikon ($\geq 22+0$ rvk) ikäisen tai vähintään 500 gramman (≥ 500 g) painoisen yhden tai useamman sikiön tai lapsen (≥ 1) alateitse tai keisarileikkauksella syntymiseen johtava tapahtuma. Elävänä syntyneen lapsen syntymä on aina synnytys. Raskauden kestosta ja sikiön painosta riippumatta raskauden keskeyttäminen, joka tehdään raskauden keskeyttämisestä annetun lain nojalla, ei ole synnytys.

Syntymäpaino

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

Täysiaikainen vastasyntynyt

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

Yliaikainen vastasyntynyt

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

Liite 2. 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 infektio lääkkeet
L	Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat
M	Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
N	Hermostoon vaikuttavat lääkkeet
P	Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet
R	Hengityselinten sairauksien lääkkeet
S	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
V	Muut

Liite 3. Lääkkeiden raskaudenaikaista käyttöä koskeva turvallisuusluokitus

Alkuperäinen luokitus	Yhdistetty luokitus	Määritelmä
FASS		
A	a	Lääke ollut pitkään käytössä myös raskaana olevilla, eikä sikiöhaittoja ole todettu.
B1	a	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet eivät viittaa teratogeenisyyteen.
B2	a	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet puutteellisia tai puuttuvat.
B3	b	Rajoitettu kokemus raskauden aikaisesta käytöstä, ei viitettä sikiöhaitoista. Eläinkokeet viittaavat sikiöhaitan mahdollisuuteen.
C	b	Lääke voi aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia sikiöön tai vastasyntyneeseen.
D	c	Lääkkeen epäillään tai on todettu aiheuttavan palautumattomia sikiövaurioita.
ADEC		
A-D	a, b, c	Luokat A:a, B1:a, B2:a, B3:b, C:b, D:c kuten FASS
X	c	Selkeä riski palautumattomaan sikiövaurioon. Vasta-aiheinen raskauden aikana.
FDA		
A	a	Kontrolloiduissa tutkimuksissa ihmisellä ei ole todettu sikiöhaittoja alkuraskauden aikaiseen altistumiseen liittyen. Riski sikiölle epätodennäköinen.
B	a	Ei kontrolloituja tutkimuksia ihmisellä. Eläinkokeet eivät viittaa riskiin. Vastaavasti: kontrolloiduissa tutkimuksissa ihmisellä ei ole todettu sikiöhaittoja, eläinkokeet viittaavat teratogeeniseen potentiaaliin.
C	b	Ei kontrolloituja tutkimuksia ihmisellä. Eläinkokeet viittaavat riskiin tai puuttuvat.
D	c	Lääke lisää sikiövaurioriskiä, mutta lääkettä voi tarkoin harkiten käyttää raskauden aikana tilanteissa, joissa se raskaana olevan sairaudenhoidon kannalta on tärkeä.
X	c	Riski ylittää käytöstä aiheutuvan hyödyn. Vasta-aiheinen raskauden aikana.

Yhdistetyn turvallisuusluokituksen 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.

FASS 2006. Läkemedelsindustriföreningen LIF. Mohn Media , Gutersloh, Germany 2006.

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. Kelan lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet

Erityiskorvausoikeuksien tiedosto sisältää erityiskorvausoikeudet sekä rajoitetut peruskorvausoikeudet.

Koodi	Sairaus tai lääke
101	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta
102	Vesitystauti
103	Diabetes
104	Kilpirauhasen vajaatoiminta
105	Lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta
106	Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
107	Perniöösi anemia ja muut B12-vitamiinin imeytymishäiriöt
108	Halvausmainen lihasheikkous (Myasthenia gravis)
109	MS-tauti
110	Parkinsonin tauti ja siihen verrattavat liikehäiriöt
111	Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat
112	Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt
113	Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt
114	Glaukooma
115	Rintasyöpä
117	Leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydintaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit
119	Trigeminus- tai glossofaryngikusneuralgia
120	Gammaglobuliinin puutostila
121	Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta
122	Aplastinen anemia
123	D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt
124	Synnyttäiset aineenvaihdintahäiriöt
126	Krooniset hyytymishäiriöt
127	Elisiirron tai kudossiirron jälkitila
128	Gynekologiset syövät
129	Itsenäinen verihitaleiden tai granulosityttien niukkuus
130	Pahanlaatuinen kasvain
132	Sarkoidoosi
133	Vaikea haiman krooninen vajaatoiminta
134	Yleinen erythrodermia
135	Rakkoihottuma
137	Dialyysihoitoa edellyttävä uremia
138	Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä anemia
180	Pahanlaatuinen kasvain: interferoni alfa
181	Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: vigabatriini
182	Paikallinen ja muu vaikeahoit. epilepsia: glabapentiini, pregabaliini, tiagabiini ja levetirasetami
183	Paikallinen ja muu vaikeahoitoinen epilepsia: lamotrigiini ja topiramaatti
187	Mykofenolihappo
188	Vaikeahoitoinen psykoosi

189	Imatinibi
190	Lantaanikarbonaatti ja sevelameeri
201	Krooninen sydämen vajaatoiminta
202	Hajapesäkkeiset sidekudostaudit ja reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat
203	Krooninen keuhkoastma ja läheisesti sitä muituttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet
205	Krooninen verenpainetauti
206	Krooninen sepelvaltimotauti
207	Krooniset sydämen rytmihäiriöt
208	Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti
211	Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt
212	Kihti
213	Krooniseen sepelvaltimotautiin liittyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö
280	Klopidogreeli
281	Adulimumabi ja etanesepti
301	Kasvuhormoni
303	Interferoni beeta ja muut MS-taudin hoidossa käyt. lääkkeet, kuten glatirameeriasetaatti
304	Dornaasi alfa
309	Naltreksoni
310	Orlistaatti ja sibutramiini (liikalihavuuden hoidossa käytettävät lääkkeet)
313	Etanersepti, infliksimabi, anakinra ja adalimumabi (merkittävät ja kalliit reumalääkkeet)
315	Klopidogreeli
317	Takrolimuusi- ja pimekrolimuusivoide
319	Efalitsumabi tai etanersepti (psoriaasi)
320	Lantaanikarbonaatti
326	Adalimumabi (suolistosairaudet)
331	Atomoksetiini
503	Synnynnäiset aineenvaihdunnan häiriöt
504	Päivittäistä letkuruokintaa vaativat tilat
601	Ravintoaineiden, lähinnä rasvojen, vaikeat imeytymishäiriöt
111+	Kaikki epilepsiat
181–183	
112+188	Kaikki psykoosit

Liite 5. Kansainvälisen ICD-9-tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät

740	Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat
741	Avoin 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	Ylämahasuolikanavan synnynnäiset epämuodostumat
751	Ruoansulatuskanavan muut synnynnäiset epämuodostumat
752	Sukupuolielinten synnynnäiset epämuodostumat
753	Virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat
754	Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
755	Muut raajojen epämuodostumat
756	Muut tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
757	Ihon, hiusten ja kynsien synnynnäiset epämuodostumat
758	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 6. Tarkemmin seurattavat epämuodostumat

Aivottomuus (anencefalia)
 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 nenänieluaukkojen 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 ylähalkioisuus (epispadiä)
 Virtsarakon ekstrofia
 Epäselvä sukupuoli
 Molempien munuaisten puuttuminen
 Rakkulamunuainen
 Raajapuuttuma
 Preaksiaalinen monisormisuus tai -varpaisuus
 Preaksiaalinen monisormisuus
 Preaksiaalinen monivarpaisuus
 Palleatyrä
 Vatsapeitteiden sulkeutumishäiriöt (kaikki tyypit)
 Omfaloseele
 Gastroskiisi
 Prune belly sekvenssi
 Trisomia 21
 Trisomia 13
 Trisomia 18

Liite 7. Tietolähteet

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Syntyneiden lasten rekisteri

THL ylläpitää terveydenhuollon valtakunnallisia henkilörekistereitä koskevan lain (566/1989) ja sen nojalla annetun asetuksen (774/1989 1 ja 3 §) perusteella syntyneiden lasten rekisteriä. 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 vastasyntyneiden hoidon tutkimusta ja kehittämistä sekä järjestämistä varten.

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

Sairaaloiden ilmoittamat tiedot tarkistetaan. Puuttuvat tai virheelliseksi epäillyt tiedot tarkistetaan sairaaloista ja korjataan tietokantaan. Syntymärekisteriä täydennetään 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, 1996 ja 2004 syntymärekisterin tietosisältöä muutettiin luotettavuuden parantamiseksi. Lisäksi lomakkeen muuttujien määritelmiä ja käsitteitä on tarvittaessa aika ajoin tarkennettu. Raskauteen ja vastasyntyneisyyteen liittyvät määritelmät ja käsitteet pohjautuvat ICD-10-tautiluokitukseen (THL, Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja, 2012).

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 1 ja 8 §) 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 synnyttämisistä 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 terveystieteiden tutkimuskeskuksesta (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, 1993 ja 2005. Vuodesta 1993 alkaen tilastojen kattavuuden voidaan katsoa olevan erittäin hyvä, vaikka varsinaisia kattavuus selvityksiä 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 (THL, Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja, 2012) ovat myös pysyneet samoina. Sikiöseulontojen ja sikiödiagnostiikan kehittymisen myötä sikiöperusteella tehtävät raskauden keskeyttämiset ovat lisääntyneet, minkä vaikutus näkyy erityisesti eräissä vaikeissa epämuodostumissa.

Raskaudenkeskeyttämisrekisteri

Raskaudenkeskeyttämisrekisteriin kerätään tiedot kaikista raskaudenkeskeytyksiä suorittavista sairaaloista Suomessa. Tilaston perusjoukko muodostuu kaikista naisista, joille on tehty raskaudenkeskeytys. Raskauden keskeyttämisestä annetun lain (239/1970) ja sen nojalla annetun asetuksen (359/1970) mukaisesti terveydenhuollon toimintayksikön, jossa keskeytys on suoritettu, on toimitettava sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskukselle 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 1983 alkaen. Rekisterin tarkistusajoja tehdään säännöllisesti ja epäselvät tapaukset tarkistetaan toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta. Rekisterin kattavuus on lähes sataprosenttinen.

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

Kansaneläkelaitos (Kela)

Reseptitiedosto

Kelan lääkekorvausten käsittelyä varten ylläpitämä reseptitiedosto sisältää tiedot kaikista lääkeostoista, joista sairausvakuutuskorvaus on maksettu asiakkaalle suoraan apteekista. Tietoja on kerätty koneellisesti vuodesta 1994 alkaen.

Reseptitiedosto sisältää ostopäivän lisäksi reseptilomakkeessa olevat potilasta, lääkettä ja lääkäriä sekä kustannuksia ja korvauksia koskevat tiedot. Vuosina 1998–2001 osuus oli 97 prosenttia. Vuonna 2006 rekisteri sisälsi 98 prosenttia kaikista korvatuista lääkeostoista (resepteistä). Vuonna 2007 osuus oli 99 prosenttia ja tämän jälkeen prosenttia ei ole laskettu sillä rekisteri on sisältänyt kaikki korvatut lääkeostot. Korvausjärjestelmän ja siten kokonaan Kelan tiedostojen ulkopuolella ovat reseptilääkkeet, joilla ei ole vahvistettua korvattavuutta ja kohtuullista tukkuhintaa sekä valtaosa itsehoitolääkkeistä ja sairaaloissa käytetyt lääkkeet.

Lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

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

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

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

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