

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Lægemidler og graviditet – generelle betragtninger om data, metoder, fortolkning og risikoestimering

Af Per Damkier*

Anvendelse af lægemidler under graviditet har siden thalidomidkatastrofen været et følsomt og ofte kontroversielt emne blandt befolkning, patienter, politikere, journalister og sundhedsprofessionelle. Dette er blevet forstærket i de senere år i takt med informationssamfundets udbredelse og en udvikling af vores videnskabelige metoder, som har medført en hastig strøm af faglige artikler på området. I 2011 kom der for eksempel knapt 100 nye artikler om anvendelse af SSRI under graviditeten. Disse viste sig langt fra altid at have entydige eller overensstemmende resultater. Formidlingen af sådanne resultater til den enkelte patient/patientpopulation vil meget ofte hvile på personlig overbevisning og livsopfattelse relateret til empati og risikoopfattelse. For medierne er der ret let spil med hensyn til at finde ulykkelige hændelser og sætte disse i relation til et tilsyneladende misforhold mellem faglige informationskilder og videnskabelige meddelelser.

* Afdeling for Klinisk Biokemi & Farmakologi, Odense Universitetshospital

Lægemiddelforbrug under graviditet

Et dansk populationsstudie fra Region Nord viste, at fra 1999-2009 steg andelen af førstegangsgravide, som indløste mindst en recept under graviditeten, fra 55 % til 61 %. Dette tal er relativt lavt sammenlignet med nyere opgørelser fra andre vestlige lande som Tyskland (85 %), Frankrig (93 %), Holland (69 %), Norge (57 %), USA (56-64 %) og Italien (48 %). Der er ingen valide data for anvendelse af håndkøbsmedicin blandt gravide.

Opfattelse af teratogent potentiale

Det er dokumenteret, at opfattelsen af lægemidlers potentiale for uønsket fosterpåvirkning er overestimeret blandt sundhedsprofessionelle såvel som blandt befolkningen. I et spansk studie fra 2001 blev det dokumenteret, at sundhedsprofessionelles og gravides opfattelse af risikoen ved anvendelse af lægemidler generelt såvel som for specifikke lægemidler under graviditeten er ude af proportion med faktuelle dokumenterede forhold. For eksempel angav 15 praktiserende læger og 10 obstetrisk-gynækologiske speciallæger i gennemsnit, at risikoen

for medfødte misdannelser ved eksponering for karbamazepin var 33 %, for ranitidin 19 % og for paracetamol 5 %. De tilsvarende tal for 81 gravide var 59 %, 17% og 16 %. Faktuelt er ranitidin og paracetamol uden øget risiko; risikoen ved eksponering for karbamazepin er 6-7 %.

Baggrundshyppighed af uønskede hændelser

Baggrundshyppigheden af medfødte misdannelser og andre uønskede graviditetsudfald som spontan abort, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, neonatal mistrivsel og mulig påvirkning af barnets senere udvikling er ikke altid veldefineret. For praktiske forhold kan det imidlertid antages, at hyppigheden af medfødte misdannelser i populationen er omkring 3-4 %, og at spontanabortfrekvensen i Danmark er omkring 15 %. Nyere tal med en mere stringent definition af *major malformations* reducerer baggrundshyppigheden til omkring 2,5 % i henhold til opgørelser fra European Surveillance of Congenital Abnormalities, EUROCAT. Dette estimat repræsenterer dog nok en vis underrapportering. Den reelle hyppighed af lægemid-

delinducerede medfødte misdannelser er ukendt, men det skønnes, at under 1 % af alle medfødte misdannelser skyldes lægemiddelpåvirkning.

Faktorer af betydning for fosterpåvirkning

Ekspositionstidspunktet er den vigtigste risikofaktor for skadelig påvirkning af fosteret. Organogenesen er særligt ekspanderende i 3.-10. graviditetsuge, og fosteret vil i denne periode være mest følsomt for påvirkninger, som kan medføre strukturelle misdannelser.

Dosis er væsentlig. Såvel humane data fra thalidomidbehandlede kvinder som data fra dyreforsøg tyder konsistent på en dosisafhængig toksicitet. Lægemidlets farmakodynamiske karakteristika og varigheden af eksponeringen er andre betydende faktorer.

De mest potente teratogene lægemidler som thalidomid og tretinoider resulterer i alvorlige misdannelser hos omkring 35 % af 1. trimester-eksponerede fostre. Konsekvenserne af lægemiddelpåvirkning meget tidligt i graviditeten er der meget lidt faktisk viden om. Det antages, at en betydelig toksisk påvirkning er uforenelig med embryomets overlevelse. Resultatet vil være meget tidlig fosterdød og spontan abort, men da graviditeten oftest er uerkendt på dette tidspunkt, vil det typisk gå upåagtet hen.

Datakilder og datakvalitet

Mængden af tilgængelig viden om de enkelte lægemidlers skadelige virkninger under graviditet varierer meget, afhængigt af lægemidlets indikationsområde og hvor længe, det har været markedsført. Kasuistiske meddelelser har kun begrænset signalværdi og ingen kausal værdi, og brugbare data om lægemiddeleksposition og graviditetsudfald må derfor tilvejebringes gennem epidemiologiske studier. Kohorteundersøgelser, case-kontrolundersøgelser og systematisk *pharmacovigilance* kan give værdifulde oplysninger. Ingen af disse metoder er imidlertid ideelle, og den videnskabe-

lige datakvalitet vil typisk variere meget. De kontrollerede prospektive kohorter, hvor datakvaliteten er højest, er typisk små og utilstrækkelige til at danne baggrund for et meningsfyldt risikostimat. I vurderingen vil der derfor også ofte indgå data, hvor der kan rejses tvivl om den anvendte lægemiddeldosering og eksponeringens varighed. Der indgår også upublicerede (men typisk offentligt tilgængelige) data fra fx det Svenske Fødselsregister, forskellige internationale misdannelsesregistre (specielt for antiepileptika og antiretrovirale lægemidler) og upublicerede store kohorter som *Michigan Medicaid*. En videnskabelig rigoristisk tilgang til data vil betyde, at den behandelende læge i langt de fleste situationer vil stå uden et meningsfyldt beslutningsgrundlag ved valg af lægemiddel til en gravid patient. Den samlede datamængde repræsenterer således ofte et vist nødvendigt kompromis mellem kvalitet og kvantitet. Den prædiktive værdi af reproduktive dyreundersøgelser er ukendt, og fortolkningen af disse er ganske kompleks.

Bivirkningsindberetninger

I de danske mediers fokus på dette emne gennem det sidste år har enkelt-sager og indberettede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen spillet en meget synlig rolle. Det synes meget vanskeligt at formidle det faktum, at et sammenfald af hændelser (lægemiddelbehandling under graviditet og uønsket fosterpåvirkning) ikke siger noget om en eventuel kausalitet. For SSRI-præparater har Lægemiddelstyrelsen fået indberettet 95 tilfælde om mulig uønsket fosterpåvirkning over en periode på omkring 15 år. Selv om dette tal utvivlsomt repræsenterer en underrapportering af det faktiske tal, skal denne information perspektiveres med antallet af gravide i Danmark, som har været eksponeret for SSRI i samme periode. Et konservativt skøn er mindst 10.000. Det er vigtigt at forholde sig til denne type af data og gøre sig klart at:

- Indberetning af bivirkninger er en vigtig signalkilde for sjældne hændelser
- Fortolkningsmæssigt skal disse data altid sættes i perspektiv med:
 - o Øvrig tilgængelig datamængde
 - o Baggrundshyppighed af uønsket fosterpåvirkning
 - o Forbrug af lægemidlet blandt gravide
- Bivirkningsindberetning af formodede medfødte misdannelser er lovpligtig for læger
- Den enkelte læge skal indberette alene på formodning (mistanke) og skal ikke tage beslutning om graden af kausalitet

Bias

Den ovenfor beskrevne problemstilling omkring kvaliteten og validiteten af tilgængelige data gør dette emne særdeles følsomt for bias. Nogle vigtige bias, som kan komplicere fortolkningen af data, er:

- *Confounding by indication:* Er det behandlingen eller grundsygdommen, der øger risikoen for uønsket fosterpåvirkning? Dette er en vanskelig problemstilling, som ikke altid lader sig løse på trods af sofistikerede epidemiologiske metoder.
- *Recall bias:* En del af dataindsamlingen foregår ved kontakt til gravide lang tid efter eksponering for et givet lægemiddel. Risikoen er, at kvinder, som fødte raske børn, ikke er lige så tilbøjelige til at huske ekspositioner for lægemidler, som gravide, der har født børn med misdannelser. Denne type af bias er dog minimeret en del i nyere farmakoepidemiologiske studier. Der er man til gengæld afhængig af, at oplysningerne i de tilgængelige registre, som indeholder oplysninger om medfødte misdannelser og andre uønskede graviditetsudfald, er valide og komplette.
- *Publikations- og citeringsbias:* At positive videnskabelige fund har lettere ved at blive publiceret end

negative er selvfølgelig et generelt og principielt bias. På dette område har det dog betydelige konsekvenser, da et en gang positivt meddelt signal i praksis er meget vanskeligt at mane i jorden på trods af adskillige efterfølgende negative studier. Et tidligt publiceret signal vil ofte citeres i betydeligt omfang uagtet senere studier, som ikke kan konfirmere de oprindelige signaler. Dette medfører en vis risiko for, at resultaterne fra et tidligt publiceret, typisk mindre studie med et positivt signal for en given misdannelse ophøjes til at indeholde en sandhedsværdi, som er meget vanskelig at komme til livs.

- *Ascertainment bias:*
Denne form lader sig bedst forklare med et eksempel. Frekvensen af medfødt ventrikelseptumdefekt, VSD, er omkring 0,5 %; ofte er disse uden klinisk betydning og lukker spontant uden at have været diagnosticeret. Med de senere års fokus på hjertemisdannelser og SSRI er der en stor risiko for, at børn født af mødre i SSRI-behandling vil få foretaget ekkokardiografi, hvor man »diagnosticerer« en misdannelse, som ikke ville være opdaget ellers. Dette *ascertainment bias* er dokumenteret i et canadisk studie.

Stratificering og multipel testning

Dette er nødvendige videnskabelige og statistiske værktøjer, som bidrager til at belyse de undersøgte sammenhænge og generere hypoteser. Disse modaliteter er imidlertid også tveæggede sværd og kan kompromittere en klinisk meningsfyldt fortolkning af data:

- Et dansk populationsstudie af SSRI under graviditet fandt ingen øget risiko for medfødte misdannelser hos 1.370 børn af gravide eksponeret for et SSRI i første trimester, OR 1,21 (95 %CI 0,91-1,62). Der var ingen øget risiko for medfødte hjertemisdannelser, OR 1,44 (95%

CI 0,86-2,40). Ved yderligere stratificering på 5 forskellige specifikke hjertemisdannelser observerede man nu et signal for ventrikelseptumdefekter, OR 1,99 (95 %CI 1,13-3,53).

- Et finsk populationsstudie af SSRI under graviditet fandt ingen øget risiko for medfødte misdannelser hos 6.881 børn af gravide eksponeret for et SSRI i første trimester, OR 1,08 (95 % CI 0,96-1,22). I publikationen angav man ikke mindre en 96 (sic!) odds-ratioer med tilhørende konfidensintervaller for overordnede og specifikke estimater for sammenhænge mellem SSRI-præparater og specifikke misdannelser, herunder 7 (!) specifikke hjertemisdannelser. Der var tre statistisk signifikante associationer iblandt de 96 analyser:
 - o Paroxetin og højresidig *outflow tract defects* (3 tilfælde), OR 4,68 (95% CI 1,48-14,74)
 - o Fluoxetin og isoleret VSD (19 tilfælde), OR 2,03 (95% CI 1,28-3,21)
 - o Citalopram og neuralrørsdefekter (absolut antal ikke oplyst), OR 2,46 (95% CI 1,20-5,07).

Det er typisk disse positive signaler, som angives i abstracts og finder vej til medierne. Sådanne data publiceres konstant; de bidrager selvfølgelig væsentligt til vores samlede vidensmængde. Hvis man reagerer ukritisk på ethvert signal af denne type, som ikke er relateret til en *a priori* defineret hypotese og ikke er reproduceret i andre studier, eller man ikke tager fortolkningsmæssig højde for multipel testning, er der stor risiko for en overfortolkning med mærkbare kliniske konsekvenser til følge.

Risikoestimat

Risiko kan udtrykkes matematisk med angivelse af sikkerhedsgrænser. Den praktiske fortolkning vil derimod altid være præget af en subjektiv tilgang hos både behandler og patient. Der

eksisterer ingen konsensus i fagvidenskabelige selskaber eller fra regulatoriske myndigheder om, hvilket niveau af sikkerhed som er acceptabelt. Ved anvendelse af historiske data for baggrundsfrekvensen (anvendt værdi: 3,5 %) af medfødte misdannelser kan man *groft* estimere, at:

- 200 gravide 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80 % styrke og 5 % signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 3 gange højere end baggrundsrisikoen.
- 700 gravide 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80 % styrke og 5 % signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 2 gange højere end baggrundsrisikoen.
- 2.000 gravide 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80 % styrke og 5 % signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 1,5 gange højere end baggrundsrisikoen.

Hvis der ønskes sikkerhed for en endnu lavere risiko, vil det kræve, at der er data for mange tusinde 1. trimester-eksponerede gravide. Sådanne data findes imidlertid kun for ganske få lægemidler. FDA's klassifikationssystem, som er under en fundamental omstrukturering, har opereret med en meget konservativ algoritme for klassifikation af lægemidler til anvendelse under graviditet. Dette har medført en meget lav praktisk anvendelighed af den formelle regulatoriske klassifikation, da kun omkring 30 lægemidler har opnået klassifikationen »kan anvendes under graviditet«. Ovenstående estimater gælder den generelle risiko; for specifikke sjældne misdannelser – for eksempel risikoen for spina bifida under valproatbehandling – kræves der væsentligt flere kohortedata. Denne type af specifikke misdannelser bliver typisk belyst i *case-kontrol* studier.

Regulatoriske forhold

Produktresumeeet er en integreret del af markedsføringstilladelsen. Produktresumeeet binder producenten i forhold til markedsføringen, men er ikke bindende i forhold til lægers kliniske anvendelse af lægemidlet, ej heller hvad angår anvendelse under graviditet. Produktresumeeet baseres på den viden, der er om et givet lægemiddel på introduktionstidspunktet. Med hensyn til anvendelse under graviditet er der typisk ingen humane data, og der refereres typisk til dyreforsøg i det omfang, de har fundet sted. Det er producentens pligt at opdatere disse oplysninger i forhold til løbende indsamlet eller publiceret viden. Producentens interesse i anvendelse under graviditet er entydigt af defensiv karakter, og motivationen for at klassificere et lægemiddel som anvendeligt under graviditet er næsten ikke-eksisterende, primært af medikolegale hensyn. Fra 2009 har der eksisteret en EMA-guideline specifikt på dette område, hvor det beskrives, hvilke krav som skal opfyldes, for at et givent lægemiddel kan tilføjes specifikke rekommandationer under graviditet. Her angives nogle meget konservative statistiske estimater med tilhørende forslag til rekommandationstekst:

- > 300 gravide uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning til at udelukke, at risikoen reelt højst er øget med en faktor 10
 - o Rekommanderet tekst: »Risiko for misdannelser hos mennesker er usandsynlig, men evidensniveauet er lavt«
- >1.000 gravide uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning til at udelukke, at risi-

koen reelt højst er øget med en faktor 2

- o Rekommanderet tekst: »Risiko for misdannelser hos mennesker er usandsynlig, evidensniveauet er højt«

Problemet er selvfølgelig fortolkningen af denne type af data, hvor producentens interesse er ekstraordinært konservativ, hvilket ikke nødvendigvis er sammenfaldende med den gravides og det ufødte barns bedste interesser. Derudover er der fortsat ikke konsistens i produktresumeeernes anbefalinger for de samme indholdsstoffer. For eksempel er SPC-teksterne for to forskellige citaloprampræparater:

- *»Publicerede data om gravide (mere end 2.500 graviditetsudfald hos behandlede) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Citalopram må imidlertid ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt og kun efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.«*
- *»Bør ikke anvendes til gravide, da erfaringsgrundlaget for anvendelse af citalopram til gravide er utilstrækkeligt.«*

Denne sidste tekst angives for 3/9 markedsførte citaloprampræparater. Faktuelt er der reproducerbare og samstemmende peer-reviewede farmakoepidemiologiske data for mindst 10.000 børn eksponeret for citalopram i 1. trimester, som ikke kan påvise en øget generel risiko for uønsket fosterpåvirkning ud over de for SSRI velbeskrevne neonatale abstinenslignende symptomer og en lille øget risiko for persisterende pulmonal neonatal hypertension.



Vigtige pointer

- Risikoen for lægemiddeludløst uønsket fosterpåvirkning er generelt overvurderet både af gravide og sundhedsprofessionelle.
- Vurdering af risikoen indeholder mange andre elementer end videnskabelige data; det er essentielt at kende og forholde sig til graden af sikkerhed, som er knyttet til anbefalingerne i de informationskilder, man vælger.
- De data, som ligger til grund for en risikovurdering i forhold til anvendelse hos gravide, er komplekse og forbundet med mange fejlkilder i både indsamling og fortolkning.
- Produktresumeeet er generelt et vigtigt dokument, som sætter rammer for markedsføringen og resumerer kendte egenskaber ved lægemidlet. Det er ingen facitliste for vurderingen af sikkerhed under graviditet.

Referencer og habilitet

Se artikel på www.irf.dk.