

**Colitis ulcerosa, coeliaki og graviditet;
en oversigt med speciel reference til forløb og sikkerhed af medicinsk behandling.**

Ph.D. afhandling

Bente Nørgård

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus.

Center for Epidemiologisk Grundforskning og Institut for Epidemiologi og

Socialmedicin, Aarhus Universitet.

Forord

Ph.D. studiet er gennemført under mine ansættelser ved Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, samt Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet.

Mine vejledere professor, overlæge, dr.med., Ph.D., Henrik Toft Sørensen, adjunkt, Ph.D., Kirsten Fonager, og professor, Ph.D., Jørn Olsen skylder jeg stor tak for deres engagement, tålmodighed og vejledning gennem hele forløbet.

En særlig tak til mine kolleger fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling for at medvirke til inspirerende diskussioner, og ikke mindst til alle former for personlig støtte og opbakning gennem det sidste år. Ligeledes en tak til samtlige medforfattere på artiklerne for et godt samarbejde. Tak til Dr. Andrew E. Czeizel, afdeling for human genetik og teratologi, Budapest, Ungarn, for venligt at have stillet data til rådighed samt for et udbytterigt samarbejde.

Herudover takkes Beckett Fonden, Nordjyllands forskningsfond, direktør Jacob Madsen og hustru Olga Madsens fond, Johs. M. Klein og Hustrus mindelegat, Vestsjællandsk Forskningsforum, EU BIOMED programmet (Contract no. BMH4-CT97-2430) og NASTRA (the Danish Medical Research Council - grant no. 9700677). Aktiviteterne på Center for Epidemiologisk Grundforskning støttes af Danmarks Grundforskningsfond.

Denne afhandling er baseret på følgende fire artikler

- 1) Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. **American Journal of Gastroenterology** 1999; 94: 2435-40.
- 2) Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. **American Journal of Gastroenterology** 2000; 95: 3165-70.
- 3) Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulphasalazine use during pregnancy. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics** 2001; 15: 483-486.
- 4) Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy. A Danish cohort study (in manuscript).

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion

1.1. Ætiologi til kronisk inflammatoriske tarmsygdomme og coeliaki	side 7-8
1.2. Forekomst af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme og coeliaki	side 8-10
1.3. Kronisk maternel sygdom, føtal vækst og hypoteser	side 10-11
1.4. Colitis ulcerosa, coeliaki og graviditetsudfald	side 11-13
1.5. Litteratursøgning og -oversigt over graviditetsudfald	side 13-14
I) <i>Colitis ulcerosa</i>	side 14-16
II) <i>Coeliaki</i>	side 16-17
III) <i>Tabeller (Tabel 1 og 2)</i>	side 18-20
1.6. Lægemidlers sikkerhed under graviditet	side 21- 22
1.7. Medicinsk behandling af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme	side 22-23
I) <i>Sulfasalazin</i>	side 23-25
II) <i>5-aminosalicylic acid (5-ASA)</i>	side 25-27
III) <i>Azathioprin</i>	side 27-30
IV) <i>Tabeller (Tabel 3 og 4)</i>	side 31-32
1.8. Konklusion	side 33
1.9. Formål med afhandlingen	side 33

2. Materiale og metode

2.1. Datakilder	side 34-38
2.2. Definitioner af udfald og studiedesign	side 38-44
2.3. Statistiske analyser	side 44

3. Resultat

3.1. Graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki (studie 1)	side 45-46
3.2. Graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa (studie 2)	side 46-47
3.3. Sikkerheden af sulfasalazin-brug under graviditet (studie 3)	side 47
3.4. Graviditetsudfald hos kvinder eksponeret for 5-ASA under graviditet (studie 4)	side 47-49

3.5. Azathioprin-analyser	side 49
<i>I) Maternel brug af azathioprin i relation til graviditet, incl tabel 5</i>	side 49-50
<i>II) Paternel brug af azathioprin i relation til graviditet, incl tabel 6 og 7</i>	side 50-52
4. Metodeovervejelser	
4.1. Graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki (studie 1 og 2)	side 53-56
4.2. Sikkerheden af sulfasalazin-brug under graviditet (studie 3)	side 56-58
4.3. Graviditetsudfald hos kvinder eksponeret for 5-ASA under graviditet (studie 4) og azathioprin-analyser	side 58-60
5. Konklusion	
5.1. Graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki (studie 1)	side 61-62
5.2. Graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa (studie 2)	side 63-64
5.3. Sikkerhed af sulfasalazin-behandling under graviditet (studie 3)	side 64-65
5.4. Graviditetsudfald hos kvinder behandlet med 5-ASA under graviditet (studie 4)	side 65-66
5.5. Graviditetsudfald hos kvinder behandlet med azathioprin under graviditet	side 66-67
5.6. Risikoen for medfødte misdannelser hos børn, hvis fædre har været behandlet med azathioprin før konceptionstidspunktet	side 67-68
6. Perspektiver	side 69
7. Summary	side 70-71
8. Dansk resumé	side 72-73
9. Referencer	side 74-93
10. Paper 1-4	

1. Introduktion

Formålet med Ph.D. studiet har været at analysere graviditetsudfaldet hos danske kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki. Desuden har vi undersøgt aspekter af sikkerheden af udvalgte gastroenterologiske lægemidler (sulfasalazin, 5-aminosalicylic acid og azathioprin) til behandling af gravide patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.

Graviditetsudfald i form af lav fødselsvægt, preterm fødsel og perinatal mortalitet hos danske kvinder med Crohn's sygdom er tidligere beskrevet ¹; og disse graviditetsudfald hos kvinder med Crohn's sygdom vil derfor ikke blive belyst yderligere i denne oversigt.

Kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er en fællesbetegnelse for colitis ulcerosa og Crohn's sygdom, idet sygdommene har visse fælles kliniske karakteristika. Begge sygdomme er karakteriseret ved, at de har et kronisk forløb og er præget af periodevise exacerbationer.

Den inflammatoriske proces involverer dele af eller hele colon ved colitis ulcerosa, men kan ved Crohn's sygdom afficere enhver del af den gastrointestinale kanal. Imidlertid er det to forskellige sygdomme, som adskiller sig fra hinanden både med hensyn til genetik, patologi og klinisk præsentation.

Coeliaki (non-tropisk sprue, glutensensitiv enteropati) er ligeledes en kronisk tarmsygdom, hvor proteinbestanddele i kornsorterne rug, hvede og byg inducerer et histologisk tab af den normale villøse struktur i tyndtarmen og dermed nedsat absorption af den afficerede tarm ².

Coeliaki kendetegnes således ved malabsorption, samt klinisk og patoanatomisk normalisering efter behandling med glutenfri kost.

Både colitis ulcerosa og coeliaki er sygdomme, som rammer kvinder i den fertile alder.

1.1. Ætiologi til kronisk inflammatoriske tarmsygdomme og coeliaki

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom er en multifaktoriel sygdom, hvor både genetiske og miljømæssige faktorer spiller en rolle for udvikling af sygdom³. Tvillingestudier er en meget solid metode til at studere betydningen af henholdsvis genetiske og miljømæssige faktorer. Monozygote tvillinger er genetisk identiske, og hvis kun genetiske determinanter var bestemmende for sygdomsudvikling, ville man forvente en høj konkordansrate af sygdommen hos disse. Dette er ikke tilfældet hverken for colitis ulcerosa (6-18%) eller for Crohn's sygdom (20-58%)³⁻⁶. Således er der stærk evidens for, at også miljømæssige faktorer spiller en rolle. Konkordansraten hos dizogote tvillinger er lavere end hos monozygote, hvilket indikerer, at genetiske faktorer er af betydning for udvikling af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme³. Rygning er den miljømæssige risikofaktor, som er bedst undersøgt, og betydningen af rygning er forskellig hos henholdsvis patienter med colitis ulcerosa og Crohn's sygdom. Sammenlignet med patienter, der aldrig har røget, er det vist, at rygere har nedsat risiko for udvikling af colitis ulcerosa⁷; og samtidig er ikke-rygning et karakteristisk træk hos patienter med colitis ulcerosa⁸. Hos patienter med colitis ulcerosa har rygning en tilsyneladende beskyttende effekt, og således har nikotinplaster også vist sig gavnlige som supplerende behandling til den klassiske behandling af patienterne^{9;10}. I modsætning hertil har rygere en øget risiko for at udvikle Crohn's sygdom, og vedvarende rygning øger risikoen for sygdomsrecidiv^{3;11}. Flere andre miljømæssige faktorer er blevet forbundet med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme; det drejer sig blandt andet om øget indtagelse af kulhydrater, lav socioøkonomisk status, brug af p-piller, perinatale infektioner, brug af NSAID-præparater og appendektomi^{3;12-20}. Man ved ikke hvor mange risikofaktorer, der er involveret, og heller ikke hvordan samspillet er mellem mulige risikofaktorer. Ætiologien til kronisk inflammatoriske tarmsygdomme kendes således ikke, idet hverken det komplette sæt af genetiske eller

miljømæssige faktorer kendes, og desuden er interaktionen mellem gener og miljømæssige faktorer sandsynligvis yderst kompleks.

Coeliaki er ligeledes en multifaktoriel sygdom, hvor genetisk prædisponerede personer reagerer abnormt på proteinbestanddelen gluten²¹. Glutensensitivitet har også en hudmanifestation (dermatitis herpetiformis), og begge sygdomme er fundet stærkt knyttet til HLA DQ på kromosom 6. Disse HLA loci kan imidlertid kun forklare en del af den genetiske disposition til coeliaki, mens andre loci indtil videre er ukendte. Blandt førstegrads slægtninge til patienter med coeliaki er der fundet en hyppighed af asymptomatisk coeliaki på 5-15%^{21;22}. I tvillingestudier blandt monozygote er konkordansraten fundet til cirka 60-80% for coeliaki eller dermatitis herpetiformis²¹⁻²⁵. Samtidig har tvillingestudier vist, at genetisk identiske individer kan udvikle forskellige fænotyper (coeliaki eller dermatitis herpetiformis) hvilket betyder, at miljømæssige faktorer formentlig er afgørende for den eksakte fænotypiske præsentation af denne multifaktorielle sygdom. Imidlertid kendes ikke det komplette sæt af miljømæssige faktorer, der kan være af patogenetisk betydning for udvikling af coeliaki, men man har fundet, at rygning har en beskyttende effekt mod udvikling af symptomatisk coeliaki²⁶. Ligeledes har man blandt patienter med dermatitis herpetiformis fundet en lavere andel af rygere end hos en kontrolgruppe²⁷. Analogt med forholdene hos colitis ulcerosa patienter har man derfor overvejet om behandling af coeliaki-patienter med fordel kunne suppleres med nikotin, men der mangler stadig studier, der kan bekræfte dette²⁸. Gliadin-eksponering og rygning er formentlig kun nogen af de miljømæssige faktorer, der er involveret i patogenesen ved coeliaki.

1.2. Forekomst af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme og coeliaki

Incidensen af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme varierer betydeligt i Europa. De

skandinaviske lande anses for at være blandt landene med de højeste incidensrater for colitis ulcerosa og Crohn's sygdom, og med den højeste incidens blandt yngre voksne²⁹⁻³⁸. Gennem årene 1978-1993 er der for colitis ulcerosa i Danmark, Norge og Sverige fundet en uændret gennemsnitlig incidensrate på cirka 13 per 100.000 person år, uden kønsforskel^{29;33;36}.

Derimod har der i hele Europa været en hastigt stigende incidens af Crohn's sygdom. I Danmark er der fra 1983 og frem til 1992 fundet en stigende incidens af Crohn's sygdom for både mænd og kvinder (gennemsnitlig incidensrate for kvinder fandtes i den nævnte periode til 5.4 per 100.000 person år, og 3.7 per 100.000 person år hos mænd)²⁹. Den højeste incidens af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme i Danmark er fundet blandt fertile kvinder i aldersgruppen 15-44 år²⁹. Prævalensen af kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er estimeret i de vestlige lande til at være mindst 1:500³.

I modsætning til de kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, der oftest før eller siden giver sig klinisk til kende, kan man have udiagnosticeret coeliaki livet igennem^{39;40}. Dette bevirker, at mål for incidensen bliver overordentlig usikre og vanskelige at beregne^{21;41-45}. Man har i de senere år erkendt, at prævalensen af coeliaki i de vestlige lande er betydelig højere end oprindeligt antaget på grund af den store andel af subkliniske tilfælde, og samtidig eksisterer også en betydelig geografisk variation^{39-41;46-51}. Således har man ved screening af blandt andet bloddonorer i Sverige, ansatte på et universitetshospital i Finland, og mere end 17.000 studerende i Italien afsløret et stort antal af asymptomatiske tilfælde⁵⁰⁻⁵². Prævalensen af coeliaki bedømt på antistofscreening ligger i Finland, Sverige og Norge i niveauet 1:130 til 1:300^{50;52;53}. I Irland er der fundet en endnu højere prævalens på cirka 1:80⁴⁹, og i Italien en prævalens på op til 1:70 hos gravide kvinder⁵⁴. I Danmark er incidensen af coeliaki fundet lavere end i de øvrige skandinaviske lande med en incidens på cirka 1,2 per 100.000 person år, og en prævalens på cirka 1:2000^{42;46;55;56}. Samtidig blev de højeste incidensrater fundet i

aldergrupperne 30-44 år⁴². Årsagen til den lavere rapporterede sygdomsprævalens er formentlig, at studierne i Danmark ikke bygger på screenede populationer. Derfor bliver de asymptomatiske og de ikke-erkendte tilfælde ikke inkluderet i studierne. Undersøgelse af 1573 danske bloddonorer med samme screeningsmetode og under de samme laboratoriemæssige forhold som anvendt i Sverige afslørede, at der ingen signifikant forskel var mellem prævalensen af coeliaki i Danmark og Sverige (cirka 1:265)⁵⁷.

1.3. Kronisk maternel sygdom, føtal vækst og hypoteser

I 1970'erne påviste Forsdahl i Norge, at midaldrende mænd havde en højere kardiovaskulær mortalitet, hvis de var født i områder med høj spædbarnsdødelighed. Derfor fremsatte han hypotesen om, at dårlig levestandard eller forhold tidligt i barndommen kunne være en risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom senere i livet^{58;59}. I forlængelse heraf har adskillige studier fra professor DJ Barker og kolleger fra England siden slutningen af 1980'erne sandsynliggjort en sammenhæng mellem lav fødselsvægt, andre mål for disproportional føtal vækst, og øget forekomst af visse kroniske sygdomme i voksenalderen⁶⁰⁻⁶². Et stort antal studier har bekræftet en sådan statistisk sammenhæng mellem fødselsvægt og specielt iskæmisk hjertesygdom, hypertension, diabetes mellitus og stroke i voksenalderen, mens andre studier ikke har kunnet bekræfte dette⁶³⁻⁶⁸. Årsagen til fødsel af børn med lav fødselsvægt eller disproportional vækst kan være resultatet af intrauterin underernæring, som blandt andet kan være forårsaget af mangelfuld maternel ernæring. Betingelsen for normal føtal vækst og celledeling er, at de rette ernæringsmæssige komponenter og oxygen er til stede, og underernæring nedsætter hastigheden af celledeling, hvorved disproportional vækst kan optræde, da forskelligt væv har kritiske vækstfaser på forskellige tidspunkter^{61;65}. Professor A Lucas fra England var en af de første, som på baggrund af dyrestudier viste, at

intrauterin underernæring kan programmere vedvarende ændringer i både metaboliske, fysiologiske og strukturelle parametre^{65;69;70}. Ligeledes er lav fødselsvægt og abnormiteter i hjernens størrelse og struktur set hos dyr, der intrauterint havde været udsat for underernæring med hensyn til protein og kalorier^{61;69;71;72}. Disse studier er baggrunden for den såkaldte "programmeringshypotese", dvs at visse sygdomme i voksenalderen er helt eller delvist betinget af et specifikt mønster af disproportional føtal vækst, og at kroppens "hukommelse" for perioder med underernæring i føtallivet således kan oversættes til patologi senere i livet^{65;69;73}. Vækstretarderede børn har således ikke kun en betydeligt øget perinatal morbiditet og mortalitet, men der er måske også risiko for, at selv marginale forskelle i de intrauterine vækstforhold kan vise sig afgørende for deres sygelighed i voksenlivet.

Idet colitis ulcerosa og coeliaki har indflydelse på en række basale biologiske funktioner, som kunne tænkes at interferere med den føtale ernæringstilstand og således embryogenese og vækst, bygger afhandlingens hypotese på, at gravide kvinder med disse sygdomme har en øget risiko for at føde vækstretarderede børn. Behandling og overvågning af gravide med colitis ulcerosa og coeliaki kan derfor vise sig vigtig ikke blot af hensyn til moderen, men også af hensyn til langtidsprognosen for barnet. Formålet med første del af afhandlingen er således at undersøge konsekvensen af inflammation, autoimmunitet og malabsorption på graviditetsudfaldet hos patienter med colitis ulcerosa og coeliaki (studie 1 og 2). I studie 1 beskrives graviditetsudfaldet hos kvinder med coeliaki, mens studie 2 beskriver graviditetsudfaldet hos kvinder med colitis ulcerosa.

1.4. Colitis ulcerosa, coeliaki og graviditetsudfald

Da colitis ulcerosa og coeliaki som anført er relativt hyppige sygdomme blandt kvinder i den fertile alder, kommer spørgsmålene omkring håndtering af gravide patienter til at udgøre et

væsentligt og til stadighed aktuelt emne inden for gastroenterologien, idet tilstrækkelig sygdomskontrol før og under graviditet kan vise sig afgørende for både den materielle og føtale sundhedstilstand.

Årsagen til en mulig sammenhæng mellem kronisk maternel sygdom og et ugunstigt graviditetsudfald kan dels være et resultat af sygdommene i sig selv og/eller et resultat af sygdomsbehandling. Flere patologiske mekanismer er beskrevet i tarmen hos patienter med colitis ulcerosa: øget intestinal permeabilitet, vaskulære abnormiteter, infektiøse agens, abnormt lokalt immunrespons og autoantistoffer. Desuden er der hos patienterne fundet mangelfuld mucosa-barriere, som tillader ukontrolleret optagelse af antigener og proinflammatoriske molekyler, inklusive lumenale bakterier og bakterieprodukter^{3;74}. Hos patienter med coeliaki er det absorptive areal i tyndtarmen reduceret på grund af villusatrofi og -hypoplasi. Den samlede effekt på absorptionsprocesserne kan blive omfattende, varierende fra let jernmangelanæmi til patienter med omfattende skader på vitamin - mineral - elektrolytforhold samt malabsorption af fedt, kulhydrater og protein. Tyndtarmsslimhinden hos patienter med coeliaki kan vise sig at have en vedvarende abnorm permeabilitet selv efter klinisk og histologisk remission²¹. Således er der risiko for, at sygdommene i sig selv kan have indflydelse på graviditetsudfaldet. Hos kvinder med disse sygdomme er der yderligere krav om tilstrækkelig behandling under graviditet, og dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt der er risiko for foster-skadelige effekt forbundet med en medicinsk behandling.

Indflydelsen af colitis ulcerosa på graviditetsudfaldet har været genstand for forskning i de sidste cirka 30 år. Til trods for at det ikke er noget nyt forskningsområde, har de fleste studier betydelige metodologiske begrænsninger, og der er fortsat væsentlige uafklarede spørgsmål. Flere af de største og epidemiologisk bedst designede studier over graviditetsudfald hos kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme inkluderer både patienter med colitis

ulcerosa og Crohn's sygdom i analyserne^{75;76}. Da det imidlertid drejer sig om to forskellige sygdomme med forskellig patogenese, klinisk præsentation og prognose, bør de to patientkategorier analyseres separat.

Langt den største del af forskningen inden for graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki har været fokuseret på kvindernes fertilitet og risiko for spontane aborter⁷⁷⁻⁸¹. Som det vil fremgå af det efterfølgende, er der for kvinder med coeliaki kun meget begrænsede data angående visse graviditetsudfald.

De klinisk betydende graviditetsudfald, som der fokuseres på i denne afhandling, vil være patienternes risiko for at føde børn med lav fødselsvægt og væksthæmning, risiko for preterm fødsel og dødfødsel, samt risiko for medfødte misdannelser hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.

1.5. Litteratursøgning og -oversigt over graviditetsudfald

Ved gennemgang af litteraturen over graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki vil der i det følgende især blive fokuseret på studiedesign, antal kvinder med henholdsvis colitis ulcerosa og coeliaki, om man i studierne har været i stand til at justere for confounding, om man har anført risikoestimer for graviditetsudfald, og hvad resultatet af disse i så fald har været. For colitis ulcerosa vil der herudover være en angivelse af, om man i de enkelte studier har lavet separate analyser på colitis ulcerosa patienter, eller om studiet kun indeholder kombineret analyse for kvinder med colitis ulcerosa og Crohn's sygdom. Som det vil fremgå af litteraturoversigten gælder det for mange af studierne, at der ikke er anført relevante risikoestimer for graviditetsudfaldene. I nogle tilfælde er det muligt ud fra de i studierne oplyste tal selv at beregne risikoestimer, og dette er da anført i oversigten. I andre tilfælde lader dette sig ikke gøre, og det nærmeste man ofte kommer i studierne er en

angivelse af, at der for eksempel “ikke findes signifikant forskel i fødselsvægten mellem eksponerede og ikke-eksponerede”.

I oversigten er medtaget studier med følgende design: case serie, som beskriver en række af cases uden, at der foretages sammenligninger mellem disse. Traditionelle case kontrol og kohortestudier. Med til betegnelsen kohortedesign accepteres studier, som benytter sig af en intern sammenligning inden for en kohorte, f.eks. sammenligning af graviditetsudfald mellem behandlede og ikke-behandlede colitis ulcerosa patienter.

1) Colitis ulcerosa

Den eksisterende litteratur om graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa blev fundet ved en kombination af følgende keywords i Pubmed (‘National Library of Medicine’, som er en database, der indeholder indekserede publikationer siden 1966)⁸²: “ulcerative colitis and pregnancy” (i alt 229 referencer), samt ved den derved fundne litteraturs referencelister. Efter gennemgang af referencerne er der i litteraturoversigten kun medtaget studier, som inkluderer udfald, der er relevante for denne afhandling (dvs medfødte misdannelser, preterm fødsel, fødselsvægt, væksthæmning, dødfødsel), ikke-engelsksproget litteratur, case reports, comments og reviews er ikke medtaget i oversigten. De herefter resterende referencer fremgår af tabel 1.

Der blev identificeret 15 studier, hvoraf ni var uden kontrolgruppe (case serier). De resterende seks studier var kohortestudier, der inkluderede fra 13 til 309 graviditeter med colitis ulcerosa. Kun et af de seks kohortestudier omfattede data baseret på et landsdækkende antal eksponerede⁷⁵, og kun i fire af kohortestudierne var man i stand til at foretage separate analyser på colitis ulcerosa patienter⁸³⁻⁸⁶. I disse fire kohortestudier var man ikke i stand til justere analyserne for relevante confoundere (eksempelvis gestationsalder, kalendertid,

paritet); dog har man i to af studierne anvendt matching for visse variable som maternal alder ved fødslen og paritet^{83;84}. Kun i to af de nævnte fire kohortestudier med separate analyser for colitis ulcerosa patienter er der angivet relative risikoestimer; i et af studierne estimeres risikoen for preterm fødsel og i et andet risikoen for lav fødselsvægt^{83;85}. Således er der ingen kohortestudier udelukkende baseret på colitis ulcerosa patienter, hvor man har haft mulighed for at justere for confoundere, og hvor der kan anføres relative risikoestimer for lav fødselsvægt, væksthæmning eller dødfødsel.

For de fire kohortestudier, hvor der foreligger separate analyser på colitis ulcerosa patienter⁸³⁻⁸⁶, er der ikke konsistens med hensyn til kvindernes risiko for visse graviditetsudfald, og risikoestimer for andre graviditetsudfald mangler, som det vil fremgå af det følgende. Med hensyn til preterm fødsel fandt Baird et al en signifikant øget risiko (odds ratio(OR) = 3.2 (95% CI=1.4-7.1)), men kun hvis fødslen fandt sted inden sygdommen blev diagnosticeret⁸³. Porter og Stirrat estimerede ikke risikoen for preterm fødsel, men konkluderede, at der ikke er nogen signifikant øget risiko⁸⁴. Schade et al estimerede ikke risikoen for preterm fødsel⁸⁵, og i studiet fra Mogadam et al konkluderedes blot, at der ingen signifikant forskel findes i risikoen for preterm fødsel mellem behandlede og ikke-behandlede patienter⁸⁶. Hvad angår risikoen for fødsel af børn med lav fødselsvægt fandt man i studiet af Schade et al en næsten seks gange øget risiko hos kvinder med colitis ulcerosa (OR = 5.6 (95% CI=1.5-21.7))⁸⁵, mens man i studiet af Mogadam et al med den interne sammenligning mellem behandlede og ikke-behandlede konkluderede, at der ikke fandtes nogen forskel⁸⁶. I de to resterende kohortestudier estimeres risikoen for lav fødselsvægt ikke^{83;84}. I ingen af de fire kohortestudier estimeres risikoen for fødsel af vækstretardedede børn, dødfødsel eller medfødte misdannelser.

Således viser litteraturen, at der er en betydelig inkonsistens med hensyn til risikoen for

preterm fødsel og lav fødselsvægt, og at der ikke tidligere er estimeret en risiko for fødsel af vækstretarderede børn, for dødfødsler eller medfødte misdannelser.

II) Coeliaki

Den eksisterende litteratur angående graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki blev tilsvarende fundet ved en kombination af følgende keywords i Pubmed: “coeliac disease and pregnancy” (114 referencer). Efter gennemgang af referencerne er der i litteraturoversigten kun medtaget studier, som inkluderer udfald, der er relevante for denne afhandling. Ikke-engelsksproget litteratur, case reports, comments og reviews er ikke medtaget i oversigten. De resterende referencer fremgår af tabel 2. Ingen af disse hidtidige studier har været baseret på landsdækkende data. Indtil vores publikation i 1999 fandt vi i alt fire kohortestudier, hvoraf man i tre af tilfældene benyttede sig af en intern sammenligning mellem behandlede og ikke-behandlede kvinder med coeliaki, og hvor man dermed havde mulighed for at adskille graviditetsudfaldene i forhold til diagnosetidspunktet ^{77;79;87}. I ingen af disse tre studier havde man imidlertid mulighed for at justere for confoundere; og kun i et af studierne kunne der for ubehandlede kvinder beregnes et estimat for risikoen for fødsel af børn med lav fødselsvægt (OR = 5.8 (95% CI=0.8-44.2)) ⁷⁷, mens der kunne beregnes nogle meget upræcise risikoestimer for dødfødsel og væksthæmning i et lille studie fra 1975 ⁸⁷. I et kohorte studie fra 1994 med ekstern kontrolgruppe er det muligt ud fra de i artiklen anførte tal selv at beregne OR for dødfødsel, men ikke relative risikoestimer for de øvrige graviditetsudfald ⁷⁸. Af tabel 2 fremgår det, at man kun i ganske få studier har kunnet estimere risici for graviditetsudfald, og for ingen af de resultater, der trods alt foreligger, er de forsøgt efterprøvet i andre studier. Med hensyn til risikoen for preterm fødsel er denne ikke forsøgt estimeret frem til vores publikation i 1999.

Den foreliggende litteratur på dette område udviser således betydelige mangler. Studierne er få, af meget begrænset størrelse; der er ingen eller manglende konsistens med hensyn til risikoestimer for diverse graviditetsudfald, og der er flere metodologiske begrænsninger i studierne.

III) Tabeller

Tabel 1. Litteraturoversigt omhandlende graviditetsudfald for kvinder med colitis ulcerosa (UC).

Forfatter	Land	Publikation år	Design	Separate analyser på UC patienter	Antal eksponerede med UC	Justering for confoundere	Anførte risiko- estimer for udfald	Resultat for primære udfald
Kornfeld et al ⁷⁵	Sverige	1997	kohorte	nej	vides ikke (756 graviditeter hos IBD patienter)	ja	ja	OR* _{LBW} = 1.6 (95% CI=1.1-2.3) OR* _{preterm} = 1.5 (95% CI=1.1-2.0) OR* _{SGA} = 1.4 (95% CI=0.9-2.0) OR** _{dødfødsel} = 1.6
Baird et al ⁸³	USA	1990	kohorte	ja	84 patienter	delvis (matching)	ja	'predisease' graviditeter: OR _{preterm} = 3.2 (95% CI=1.4-7.1) 'disease' graviditeter: OR _{preterm} = 2.4 (95% CI=0.8-6.9)
Federkow et al ⁷⁶	Canada	1989	kohorte	nej	98 graviditeter hos IBD patienter	delvis (matching)	nej (men kan udregnes)	Mean BW: 3097g OR** _{preterm} = 3.2 OR** _{dødfødsel} = 0.7 OR** _{CA} = 4.1 OR** _{SGA} = 2.1
Porter et al ⁸⁴	England	1986	kohorte	ja	38 patienter	delvis (matching)	nej	Ingen significant forskel i mean BW OR** _{preterm} = 2.6
Schade et al ⁸⁵	USA	1984	kohorte	ja	13 patienter	nej	ja	OR _{LBW} = 5.6 (95% CI=1.5-21.7)
Mogadam et al ⁸⁶	USA	1981	kohorte (intern sammenligning: behandlede versus ikke- behandlede)	ja	172 'behandlede' graviditeter versus 137 ikke- behandlede graviditeter	nej	nej	Ingen signifikant forskel af føtale komplikationer (LBW, preterm, dødfødsel, CA) hos behandlede versus ikke-behandlede

Hudson et al ⁸⁸	Skotland	1997	case serie	ja	161 graviditeter	nej	nej	Proportion _{preterm} = 2% Mean BW: 3200-3246 g
Castiglione et al ⁸⁹	Italien	1996	case serie	ja	19 patienter	nej	nej	Proportion _{preterm} = 4%
Habal et al ⁹⁰	Canada	1993	case serie	nej	10 patienter	nej	nej	Proportion _{LBW} = 0 % Proportion _{CA} = 0 %
Baiocco et al ⁹¹	USA	1984	case serie	nej	70 patienter	nej	nej	Proportion _{preterm} = 5.4 % Proportion _{dødfødsel} = 1.3 % Proportion _{CA} = 2.7 %
Nielsen et al ⁹²	Danmark	1983	case serie	ja	97 patienter	nej	nej	Proportion _{preterm} = 6.6% Proportion _{CA} = 2.2 % Proportion _{dødfødsel} = 0.0 % Proportion _{LBW} = 5.1% Median _{BW} = 3400 g
Levy et al ⁹³	Israel	1981	case serie	ja	31 patienter	nej	nej	Proportion _{preterm} = 2% Proportion _{CA} = 0 %
Willoughby et al ⁹⁴	England	1980	case serie	ja	119 patienter	nej	nej	Proportion _{CA} = 2.6 % Proportion _{dødfødsel} = 1.0 %
McEwan H P ⁹⁵	Skotland	1972	case serie	ja	38 patienter	nej	nej	Proportion _{dødfødsel} = 2 % Proportion _{CA} = 0 %
De Dombal et al ⁹⁶	England	1965	case serie	ja	72 patienter	nej	nej	Proportion _{dødfødsel} = 2 %

CA = congenital abnormalities. BW= birth weight. LBW = low birth weight (< 2500g). Preterm = preterm birth (fødsel før udgangen af 37. uge). SGA = small for gestational age. UC = ulcerative colitis. IBD= inflammatorisk tarmsygdom. OR = ujusteret odds ratio. OR* = justeret odds ratio. OR** = OR ikke angivet, men udregnet på basis af

oplysninger i artiklen. 95% CI = 95% konfidensinterval.

Tabel 2. Litteraturoversigt omhandlende graviditetsudfald for kvinder med coeliaki.

Forfatter	Land	Publikationsår	Design	Antal exponerede med coeliaki	Differentieret udfald i forhold til diagnosetidspunkt	Justering for confoundere	Anførselsrisikoter for
Martinelli et al ⁵⁴	Italien	2000	Kohorte	12 patienter	kun ubehandlede	nej	Kun fødselsrisiko for præterm
Ciacci et al ⁷⁷	Italien	1996	Kohorte (intern sammenligning: ikke-behandlede versus behandlede)	94 ikke-behandlede versus 31 behandlede patienter	ja	nej	Kun fødselsrisiko for præterm
Sher et al ⁷⁸	England	1994	Kohorte	80 patienter	nej	delvis (matching)	nej, men udregnet
Ferguson et al ⁷⁹	England	1982	Kohorte (intern sammenligning: ikke-behandlede versus behandlede)	112 ikke-behandlede versus 22 behandlede graviditeter	ja	nej	nej, men udregnet
Ogborn A.D.R. ⁸⁷	England	1975	Kohorte (intern sammenligning: ikke-behandlede versus behandlede)	38 ikke-behandlede versus 22 behandlede graviditeter	ja	nej	nej, men udregnet

CA = congenital abnormalities. BW= birth weight. LBW = low birth weight (< 2500g). Preterm = preterm birth.

SGA = small for gestational age.

OR = ujusteret odds ratio. OR** = OR ikke angivet, men er udregnet på basis af tal oplyst i artiklen

95% CI = 95% konfidensinterval

1.6. Lægemidlers sikkerhed under graviditet

I årtier var man af den opfattelse, at placenta fungerede som en slags sikker barriere, der beskyttede fosteret mod toksiske bivirkninger af lægemidler. Thalidomid-katastrofen i slutningen af 1950'erne og starten af 1960'erne ændrede dramatisk denne opfattelse, idet man erkendte, at eksponering for lægemidlet under kritiske perioder i svangerskabet kan resultere i svære ekstremitetsdeformiteter og andre organskader (f.eks. nyre- og hjertedefekter) hos børnene⁹⁷. Til trods for den hyppige forekomst af misdannelser hos thalidomid-eksponerede (20-30%) og misdannelsernes karakteristiske mønster varede det flere år, før man mistænkte lægemidlet for at være teratogent. Inden thalidomid udgik af handelen, havde lægemidlet forårsaget mere end 10.000 tilfælde af medfødte misdannelser⁹⁷. Disse erfaringer er nu medvirkende til, at læger er klar over den risiko, der kan være forbundet med medicinering af gravide i specielt første trimester, hvor de fleste organer dannes, og hvor organerne er særligt vulnerable over for teratogen eksponering⁹⁸. Samtidig står lægerne over for det dilemma, at der oftest ikke er definitive retningslinier for ordinerings af lægemidler under graviditet, idet der enten er insufficient eller helt manglende viden om de mulige toksiske bivirkninger. Man får kun indirekte informationer fra klinisk randomiserede studier om lægemidlers sikkerhed under graviditet, idet gravide udelukkes fra disse studier af frygt for teratogene bivirkninger.

Dyrestudier har den ulempe, at resultaterne ikke altid kan overføres ukritisk til mennesker, idet metabolisme, interaktion og virkningsmekanisme i den humane organisme kan være forskellig fra dyremodeller og dermed også den eventuelle teratogene effekt⁹⁹. Således er det helt afgørende, at observationelle epidemiologiske studier kan understøtte og supplere dyrestudier for at tilvejebringe den bedst mulige baggrund for den kliniske beslutningsproces. De fleste kendte humane teratogene lægemidler er forbundet med en langt sjældnere forekomst af misdannelser end thalidomid, og de syndromer eller misdannelser, som lægemidler kan

forårsage, er sjældent så karakteristiske, som det var tilfældet med thalidomid.

Farmakoepidemiologiske studier står blandt andet over for det problem, at der kræves analyse af meget store populationer for at kunne afsløre svage sammenhænge mellem indtagelse af et lægemiddel og risikoen for medfødte misdannelser. Da et teratogent lægemiddel ikke sædvanligvis forårsager øget forekomst af alle misdannelser, men derimod øget forekomst af enkelte specifikke misdannelser, er kravet til populationens størrelse i de epidemiologiske studier ganske betragteligt¹⁰⁰. Studier med henblik på specifikke misdannelser evalueres derfor ofte mest hensigtsmæssigt i et case kontrol design, der tager udgangspunkt i typen af misdannelser, og samtidig hvor lægemidlet ikke er sjældent anvendt. I et sådant design undersøges, hvorvidt mødre til børn med specifikke misdannelser tager det pågældende lægemiddel hyppigere end mødre til børn uden misdannelser.

1.7. Medicinsk behandling af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme

Sikkerheden af den medicinske behandling hos gravide patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er et vigtigt klinisk anliggende. Hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme formoder man, at effekten af en aktiv inflammation er mere skadelig for fosteret end effekten af den medicinske behandling, og derfor bliver brug af lægemidler begrundet, idet man forsøger at inducere og vedligeholde remission under graviditet. Valg af en passende behandling er dels bestemt af sygdommens sværhedsgrad og dels af lægemidlets potentielle toksicitet. I anden del af afhandlingen analyseres aspekter af sikkerheden af den medicinske behandling under graviditet hos kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.

For colitis ulcerosa og Crohn's sygdom har den medicinske antiinflammatoriske behandling herhjemme siden 1960'erne primært været koncentreret omkring sulfasalazin (Salazopyrin).

Sulfasalazin er en azoforbinding mellem 5-aminosalicylic acid (5-ASA= mesalazin) og sulfapyridin; og i tyktarmen spaltes sulfasalazin til to bestanddele ¹⁰¹. Da 5-ASA mange år senere viste sig at være den aktive komponent ved behandling af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, er der de seneste cirka 15 år markedsført adskillige perorale og lokale 5-ASA præparater. Fordelen ved administrationen af disse præparater er, at man dermed undgår indtagelse af sulfapyridin, som er ansvarlig for de fleste bivirkninger forårsaget af sulfasalazin ¹⁰².

Formålet med anden del af afhandlingen er at beskrive sammenhængen mellem sulfasalazin-behandling under graviditet og risikoen for medfødte misdannelser (studie 3), samt at beskrive sammenhængen mellem 5-ASA behandling under graviditet og risikoen for medfødte misdannelser, lav fødselsvægt, preterm fødsel og dødfødsel (studie 4). Sammen med sulfasalazin og 5-ASA er de hyppigst anvendte præparater til behandling af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme corticosteroider og azathioprin (Imurel), hvor det sidstnævnte i flere dyremodeller har vist sig teratogent. Som supplement til de farmako-epidemiologiske studier (studie 3 og 4), vil denne del af afhandlingen blive suppleret med resultater af analyser på sammenhængen mellem maternel og paternel brug af azathioprin og forekomsten af medfødte misdannelser.

1) Sulfasalazin

Sulfasalazin og dets metabolit, sulfapyridin, passerer placenta barrieren til den fetale cirkulation ^{103;104}, og den fetale koncentration er omtrentlig den samme som den maternelle koncentration ¹⁰⁵. Sulfapyridin virker som en kompetitiv hæmmer af enzymet dihydropteroate synthase i folat metabolismen, hvilket kan føre til mangel på dihydrofolat og tetrahydrofolat, som er nødvendige i biosyntesen af flere DNA og RNA baser ¹⁰⁶. Der er generelt enighed om,

at folatmangel hos nogle gravide kvinder kan resultere i forringet mitose, celledød, og deraf følgende risiko for medfødte misdannelser¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Inden for de sidste to år har der været publikationer i *N Engl J Med* og *Am J Epidemiol*, som beskriver en positiv sammenhæng mellem behandling med gruppen af folinsyre antagonist og risikoen for medfødte misdannelser, blandt andet øget risiko for neuralrørsdefekter¹⁰⁹⁻¹¹¹. Således findes der dels et biologisk argument, som kunne være en advarsel mod at behandle gravide med sulfasalazin, og samtidig har observationelle studier i et vist omfang bestyrket formodningen om en øget risiko for medfødte misdannelser hos folinsyre antagonist behandlede.

Den eksisterende litteratur om sulfasalazin-eksponering og risiko for medfødte misdannelser blev dels fundet ved en kombination af følgende keywords i Pubmed: "sulfasalazine and birth defects", samt via den derved fundne litteraturs referencelister. I litteraturoversigten er der kun medtaget studier, som inkluderer medfødte misdannelser, og som i øvrigt har udfald, der er relevante for denne afhandling. Ikke-engelsksproget litteratur, case reports, comments og reviews er ikke medtaget i oversigten. Litteraturen fremgår af tabel 3. Som det fremgår af tabel 3 findes der to case serier^{92;94} samt to kohortestudier, der benytter sig af en sammenligning mellem behandlede og ikke-behandlede^{86;91}. I ingen af de foreliggende studier har man haft mulighed for at justere for mulige confoundere, og i ingen af studierne har man kunnet afgrænse sulfasalazin-eksponeringen til første trimester. Baiocco og Korelitz fandt to børn med medfødte misdannelser (begge med klumpfødter) blandt 34 sulfasalazin-eksponerede gravide⁹¹. Mogadam et al fandt blandt 186 graviditeter to børn med medfødte misdannelser (et barn med ganespalte og mikroglossi, et barn fødtes døvt) hos mødre eksponeret for sulfasalazin under graviditet⁸⁶. I begge tilfælde havde moderen været behandlet med sulfasalazin og steroider⁸⁶. Nielsen et al fandt et barn med medfødt misdannelse (arten ikke anført) blandt 46 sulfasalazin-eksponerede graviditeter⁹². Willoughby and Truelove fandt blandt 54 graviditeter

eksponeret for sulfasalazin på grund af aktiv UC i alt tre børn med medfødte misdannelser (to med cerebral parese, et barn med hypospadi)⁹⁴. Disse resultater sammenholdes i studiet med prævalensen af medfødte misdannelser blandt sulfasalazin-eksponerede, hvor sygdommen var i ro ved starten af graviditeten, og det konkluderes på baggrund heraf, at det formentlig er sygdomsaktivitet frem for sulfasalazin-behandling, som kan være årsag til den høje proportion af medfødte misdannelser. Evidensen for sulfasalazin's sikkerhed under graviditet er således yderst begrænset, og bygger primært på de to kohortestudier med i alt fire tilfælde af medfødte misdannelser, studier med ringe statistisk sikkerhed og uden mulighed for at evaluere risikoen for specifikke misdannelser. I det seneste studie omkring sulfasalazin-behandling fandt man hos børn med medfødte misdannelser en høj andel af sulfasalazin-eksponerede, men der var ingen oplysninger om sulfasalazin-eksponeringen blandt børn uden misdannelser til sammenligning. Publikationen er ikke medtaget i tabel 3, idet der ikke kan beregnes en proportion af medfødte misdannelser hos sulfasalazin-eksponerede¹¹².

Ud over de i tabel 3 inkluderede case serier foreligger der i litteraturen tre case reports, som involverer fem børn (to dødfødte), hvori der beskrives medfødte misdannelser efter eksponering for sulfasalazin¹¹³⁻¹¹⁵: læbeganespalte og hydrocephalus¹¹³, ventrikel septum defekt og coarctatio aortae¹¹⁴, polycystisk nyre og uterus abnormitet (dødfødt, tvilling A)¹¹⁴, hypoplastiske lunger, manglende nyrer og ureteres, klumpfod (dødfødt, tvilling B)¹¹⁴ samt ventrikel septum defekt, coarctatio aortae og makrocefali¹¹⁵.

II) 5-aminosalicylic acid (5-ASA)

5 - ASA passerer placentabarrieren^{104;116}, og behandlingen giver således ikke kun målbare koncentrationer af præparatet i maternelt serum, men også i navlestrengsserum og i amnion væske, omend i små koncentrationer^{103;116;117}. Med hensyn til 5-ASA's sikkerhed under

graviditet findes der for øjeblikket kun få studier. Søgkriterierne i Pubmed, der ligger til grund for litteraturgennemgangen, omfatter en kombination af følgende keywords: "5-aminosalicylic acid and pregnancy". I denne litteraturoversigt er der kun medtaget studier, der inkluderer et eller flere af de udfald, der er relevante for denne afhandling. Ikke-engelsksproget litteratur, case reports, comments og reviews er ikke medtaget i oversigten. Litteraturen fremgår af tabel 4. Som det fremgår af tabel 4, findes der kun et studie fra Diav-Citrin et al, hvor der sammenlignes med en kontrolgruppe¹¹⁸. I dette studie fandt man ingen øget risiko for medfødte misdannelser hos 5-ASA eksponerede (en misdannelse i form af barn med ekstra tommelfinger), men derimod en øget risiko for preterm fødsel og en gennemsnitligt lavere fødselsvægt hos 5-ASA eksponerede sammenlignet med ikke-eksponerede. Fordelene ved studiet er, at der kun anvendes første trimester eksponering, når risikoen for medfødte misdannelser evalueres. Ulempen ved studiet er blandt andet, at eksponeringsoplysningerne kan være usikre, idet den gennemsnitlige alder for børnene på tidspunktet for interview af moderen var (mean \pm SD) 26 ± 21 måneder. Desuden har man i analyserne af risikoen for preterm fødsel, 'small for gestational age' (SGA) og gennemsnitlig fødselsvægt ikke foretaget justering med hensyn til mulige confoundere, og endelig har den største del (60%) af kvinderne, der indgik i studiet, indtaget en gennemsnitlig daglig dosis, som var lavere end den anbefalede vedligeholdelsesdosis (2400 mg). I et andet studie benytter man sig af en sammenligning mellem højdosis-eksponerede (≥ 3 g/dag) og lavdosis-eksponerede (< 3 g/dag) for 5-ASA, og man fandt ingen øget risiko for medfødte misdannelser hos højdosis-eksponerede, men en øget risiko for preterm fødsel i denne gruppe¹¹⁹. De relative risikoestimer er ikke beregnet i studiet, og der er ikke foretaget kontrol for mulige confoundere. Resultaterne med hensyn til medfødte misdannelser bygger på i alt fire første trimester eksponerede graviditeter, hvoraf en af de medregnede misdannelser er en autosomt

recessivt arvelig sygdom, som formentlig ikke burde medregnes som en spontant opstået medfødt misdannelse ¹¹⁹. De medfødte misdannelser drejer sig om medfødt katarakt, pylorusstenose hos tvillinger og medfødt hofte luksation ¹¹⁹. De øvrige publicerede studier har været case serier ^{90;120}, hvor man blandt henholdsvis 19 og 18 børn ikke har fundet børn med medfødte misdannelser. Således er den foreliggende litteratur angående 5-ASA's sikkerhed under graviditet yderst sparsom, idet der kun findes et studie med en kontrolgruppe, der kan anvendes til belysning af dette spørgsmål ¹¹⁸.

Udover de i tabel 4 beskrevne studier foreligger der en case report, som beskriver en mulig sammenhæng mellem 5-ASA eksponering og ét tilfælde med nyreinsufficiens efter, at moderen i andet trimester havde været behandlet med 5-ASA, 4 g/dag ¹²¹.

III) Azathioprin

Immunosuppressiv terapi med azathioprin bruges i stigende omfang i behandlingen af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme. Azathioprin har den terapeutiske fordel, at det nedsætter behovet for supplerende systemisk steroidbehandling, og at det kan fastholde remission af colitis ulcerosa og Crohn's sygdom ^{122;123}. Azathioprin og 6-mercaptopurin er analoge stoffer. Azathioprin er et derivat (pro-drug) af 6-mercaptopurin, og azathioprin omdannes hurtigt efter absorption til dette stof ^{122;124}. Azathioprin passerer placenta til den fetale cirkulation, og målbare mængder af den således aktive metabolit 6-mercaptopurin er fundet i det fetale blod ^{124;125}. Azathioprin's sikkerhed under graviditet er fortsat uafklaret.

Dyremodeller har vist en sammenhæng mellem azathioprin-indtagelse og medfødte misdannelser som ganespalte, hydrocephalus, skeletdeformiteter, og øjendefekter ¹²⁵⁻¹²⁸.

Samtidig baseres langt de fleste erfaringer om azathioprin's sikkerhed under graviditet på viden om nyretransplanterede kvinder, hvor immunosuppressiva formentlig har været brugt relativt

sikkert hos gravide. Hos disse kvinder behandlet med azathioprin, er der observeret øget hyppighed af børn født med lav fødselsvægt og vækstretardering^{125;127;129;130}. Med hensyn til risikoen for medfødte misdannelser foreligger der ingen kontrollerede studier, og erfaringerne bygger på case reports og case serier, som beskriver brugen af azathioprin gennem graviditeten hos nyre-, lever- og hjertetransplanterede^{126;131-141}. Evidensen for azathioprin's sikkerhed hos gravide kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er betydelig mindre, og kun ganske få data er til rådighed på dette område^{122;125;142;143}. På grund af frygten for azathioprins mulige teratogenitet anbefaler lægerne oftest ophør af behandlingen ved konstateret graviditet, og nogle har endda anbefalet terapeutisk abort^{144;145}. Litteraturen med hensyn til risikoen for medfødte misdannelser hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er yderst sparsom^{146;147}. I 1989 blev der i en case serie beskrevet tre patienter (to kvinder og en mand), som tog 6-mercaptopurin ved konceptionstidspunktet¹⁴⁶. Hos de to kvinder, der havde indtaget 6-mercaptopurin, fandt man ingen børn med medfødte misdannelser, mens en Wilms tumor blev diagnosticeret hos en fireårig dreng, hvis fader havde taget 6-mercaptopurin ved konceptionstidspunktet¹⁴⁶. Alsted et al rapporterede i 1990 en case serie på i alt 14 kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, som under graviditeten havde været eksponeret for azathioprin (7 fortsatte azathioprin gennem hele graviditeten), og hvor der fandtes to børn født preterm, men ingen med medfødte misdannelser¹⁴⁷. Desuden findes der to abstracts (fra 1991 og 1996) om sikkerheden af 6-mercaptopurin under graviditet, hvor resultaterne bygger på det samme datasæt, men i ingen af tilfældene har resultaterne ført til publikation^{148;149}. Den tilgængelige litteratur omkring azathioprins sikkerhed under graviditet ved maternel brug hos kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme begrænser sig således til to case serier på henholdsvis 2 og 14 kvinder.

Udover spørgsmålet om betydningen af den maternelle eksponering for azathioprin rejses

spørgsmålet om, hvorvidt en paternel eksponering for azathioprin kan være forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Siden 1913 er der publiceret flere dyrestudier, som har vist, at paternel eksponering for lægemidler kan medføre blandt andet reduceret fødselsvægt, reduceret overlevelse og øget risiko for medfødte misdannelser hos afkommet¹⁵⁰. Der foreligger kun ganske beskedne evidens for betydningen af en human paternel eksponering for lægemidler og den deraf følgende potentielle risiko for fosteret, idet kun ganske få epidemiologiske studier har været udført inden for dette område. Imidlertid har der været flere rapporteringer om, at en paternel eksponering for blandt andet ethanol, antikonvulsive lægemidler og anæstetiske gasser er forbundet med flere unormale graviditetsudfald som intrauterin væksthæmning, spontane aborter og medfødte misdannelser¹⁵⁰. Mekanismerne bag en paternel indflydelse på graviditetsudfaldet kan inkludere en direkte genetisk eller kromosomal skade på spermatozoer. Lægemidler eller deres metabolitter kan imidlertid også via deres tilstedeværelse i sædvæsken have en direkte indvirkning på uterus eller via vaginal absorption bevirke en systemisk effekt på kvinden, eller en påvirkning kan ske gennem en lægemiddel-induceret ændring af de mandlige endokrinologiske funktioner^{150;151}. I dyrestudier har 6-mercaptopurin vist sig at forårsage kromosomændringer i spermatozytter hos mus^{152;153}. I litteraturen findes der ingen klar evidens for effekten af azathioprin, når faderen har anvendt lægemidlet før eller ved konceptionstidspunktet^{143;146}. Der findes i litteraturen rapportering om den førnævnte neoplasi, der blev observeret hos en fireårig dreng, hvis fader havde fået 6-mercaptopurin ved konceptionstidspunktet. Derudover findes der kun et kontrolleret studie, som involverer 13 graviditeter, hvor fædre med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme er behandlet med 6-mercaptopurin inden for tre måneder inden konceptionstidspunktet¹⁵⁴. Blandt disse 13 graviditeter blev to børn født med misdannelser (15.3%) (manglende tommelfinger hos et barn, acrania og multiple ekstremitetsabnormaliteter hos det andet barn), mens der

ingen abnormiteter fandtes i kontrolgruppen. Idet dette er det første studie om risikoen for medfødte misdannelser hos børn, hvis fædre har kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, og som er behandlet med 6-mercaptopurin, har der efterfølgende været megen debat om fortolkning af resultaterne, og således om resultaterne gav anledning til ændring af de kliniske behandlingsprincipper¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Således er der nu usikkerhed om, hvorvidt man skal anbefale, at kommende fædre ophører med azathioprin-behandling før påtænkt konception og ligeledes usikkerhed om, hvor langt tidsintervallet bør være mellem ophør af behandling og konception. Selv om spermatozoers sidste modningsproces varer cirka tre måneder, giver det ingen sikkerhed for, at azathioprin ikke kan forårsage modningsskader på primitive stadier af sædcellen.

IV) Tabeller

Tabel 3. Litteraturoversigt over sulfasalazin-studier med udfald, der er relevante for afhandlingen.

Forfatter	Land	Publikationsår	Design	Patient-gruppe	Antal eksponerede for sulfasalazin	Gennemsnitlig daglig dosis (mean)	Anførte risikoestimer for udfald	Justering for confoundere	Udfald
Baiocco et al ⁹¹	USA	1984	Kohorte (Intern sammenligning: behandlede versus ikke-behandlede)	UC og CD	34 graviditeter	?	nej, men OR kan udregnes	nej	OR** _{CA} = 3.1 OR** _{preterm} = 1.5 OR** _{dødfødsel} = 3.0
Mogadam et al ⁸⁶	USA	1981	Kohorte (Intern sammenligning: behandlede versus ikke-behandlede)	UC og CD	186 graviditeter	?	nej, men OR kan udregnes	nej	OR** _{CA} = 2.8 OR** _{preterm} = 2.8 OR** _{dødfødsel} = 2.8
Nielsen et al ⁹²	Danmark	1983	case serie	kun UC	46 graviditeter	?	nej	nej	Proportion _{CA} = 2.2 % Proportion _{preterm} = 2.2 % Proportion _{dødfødsel} = 0.0 % BW _{median} = 3600 g
Willoughby et al ⁹⁴	England	1980	case serie	kun UC	54 graviditeter	?	nej	nej	Proportion _{CA} = 5.6 % Proportion _{dødfødsel} = 3.7 %

CA = congenital abnormiteter. BW = fødselsvægt. Preterm = preterm fødsel. CD = Crohn's disease. UC = ulcerative colitis

OR** = OR ikke angivet i artiklen, men udregnet på basis af oplysninger i artiklen

Tabel 4. Litteraturoversigt over 5-ASA studier med udfald, der er relevante for afhandlingen

Forfatter	Land	Publikationsår	Design	Patient-gruppe	Antal eksponerede for 5-ASA	Gennemsnitlig daglig dosis (mean)	Anført risikoestimer for udfald	Justering for confoundere	Udfald
Diav-Citrin et al ¹¹⁸	Canada	1998	Kohorte	UC og CD	146 levendefødte børn	2027 mg (SD, ± 1259 mg)	ja	nej (dog matched på rygning og alkohol)	OR _{CA} = 0.2 (95% CI= 0.0-1.7) OR _{preterm} = 1.5 (95% CI= 1.2-2.0) OR** _{SGA} = 0.6 Mean BW: 3253 g versus 3461 g hos kontroller
Marteau et al ¹¹⁹	Frankrig	1998	Kohorte (Intern sammenligning: højdosis [≥ 3 g/dag] versus lavdosis [< 3 g/dag])	UC og CD	86 kvinder i lavdosis gruppe, 37 i højdosis gruppe	-	nej, men OR kan beregnes	nej	OR** _{CA} = 0.8 OR** _{preterm} = 4.3
Bell et al ¹²⁰	Canada	1997	Case serie	kun UC (distal)	19 levendefødte børn	-	nej	nej	Proportion _{CA} = 0 Proportion _{preterm} = 0
Habal et al ⁹⁰	Canada	1993	Case serie	UC og CD	18 levendefødte børn	1.7 g/dag (range, 0.8-2.4 g/dag)	nej	nej	Proportion _{CA} = 0 Proportion _{LBW} = 0 Proportion _{preterm} = 0

CA = congenital abnormalities. Mean BW = gennemsnitlig fødselsvægt. LBW = low birth weight. Preterm = preterm fødsel. SGA = small for gestational age. CD = Crohn's disease. UC = ulcerative colitis

OR = ujusteret odds ratio. OR** = OR ikke angivet i artiklen, men udregnet på basis af oplysninger i artiklen. 95% CI = 95 % konfidensinterval

1.8. Konklusion

Med baggrund i gennemgangen af litteraturen konkluderes, at der med hensyn til beskrivelse af graviditetsudfaldet hos kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki mangler store populationsbaserede studier, som anvender valide kontrolgrupper, og hvor der er mulighed for justering for centrale confoundere, især gestationsalder, moderens alder, paritet og kalendertid.

Behovet er stort for supplerende studier af gastroenterologiske lægemidlers sikkerhed under graviditet, idet den foreliggende litteratur om sikkerheden af sulfasalazin, 5-ASA og azathioprin er yderst mangelfuld og overvejende bygger på studier uden kontrolgruppe eller med en begrænset studiepopulation og uden mulighed for justering for confoundere.

1.9. Formål med afhandlingen

Formålet med afhandlingen har derfor været:

- 1) at analysere graviditetsudfaldet hos danske kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki i et register- og populationsbaseret design.
- 2) at studere sikkerhedsaspekter af sulfasalazin-, 5-ASA- og azathioprin-behandling under graviditet.

2. Materiale og metode

2.1. Datakilder

Studierne i afhandlingen er baseret på data fra følgende administrative registre:

Landspatientregisteret i Danmark, det Regionale Nordjyske Landspatientregister, det Medicinske Fødselsregister i Danmark og Lægemedeldatabasen i Nordjyllands Amt. Desuden anvendes i studie 3 data fra det Ungarske Misdannelsesregister.

I Danmark får hver person ved fødslen tildelt et unikt CPR-nummer af det centrale CPR-Register, og sammenkobling af informationer fra forskellige danske registre foregår ved anvendelse af CPR-nummeret. For den enkelte patient kan der på denne måde opnås for eksempel informationer om udskrivningsdiagnoser fra Landspatientregisteret, og der kan indhentes oplysninger om patientens eventuelle graviditetsudfald i det Medicinske Fødselsregister.

Landspatientregisteret i Danmark

Siden 1977 er alle patienter, der er udskrevet fra danske somatiske hospitaler, registreret i det danske Landspatientregister, og siden 1995 er alle ambulante patienter ligeledes inkluderet i registeret. Registeret indeholder blandt andet informationer om CPR-nummer, hospital, afdeling, dato for indlæggelse og udskrivelse, og op til 20 diagnoser for hver udskrivelse. Indtil slutningen af 1993 anvendtes den danske version af den internationale klassifikation af sygdomme, ottende revision (ICD-8), og fra 1994 blev den tiende revision (ICD-10) anvendt. Landspatientregisteret blev anvendt i studie 1 og 2 til at identificere patienter, som havde fået udskrivningsdiagnosen morbus coeliacus (ICD-8 = 269.00) og colitis ulcerosa (ICD-8 = 563.19 eller 569.04) mellem 1. januar 1977 og 31. december 1992, og datoen for første registrering blev noteret. Kvinder, som i samme tidsperiode var blevet registreret med

udskrivningsdiagnosen Crohn's sygdom (ICD-8 = 563.01), blev ekskluderet fra colitis ulcerosa studiet.

Det Regionale Nordjyske Landspatientregister

Via det Regionale Hospitals Informations System er der i Nordjyllands Amt adgang til informationer om alle udskrivelser fra Nordjyllands Amts sygehuse. Registeret indeholder data, der er identiske med informationer i det tilsvarende landsdækkende register, idet amtet står som ansvarlig for indsamling af data til det danske Landspatientregister.

Data fra det Regionale Nordjyske Landspatientregister er anvendt i studie 4 til identifikation af børn med medfødte misdannelser (740.99-759.99 (ICD-8) og Q00.0-Q89.9 (ICD-10)) og henholdsvis Crohn's sygdom (563.01 (ICD-8) og K50.0-K50.9 (ICD-10)) og colitis ulcerosa (563.19, 569.04 (ICD-8) og K51.0-K51.3 (ICD-10)). Ved de supplerende analyser om sikkerheden af azathioprin-behandling under graviditet blev der ligeledes indhentet oplysninger fra det Regionale Nordjyske Landspatientregister til identifikation af børn med medfødte misdannelser. I det Medicinske Fødselsregister findes også oplysninger om børn med medfødte misdannelser, men i registeret er der kun angivelse af, om en misdannelse findes eller ej. For at indhente oplysninger om typen af misdannelse er det således nødvendigt at anvende data fra Landspatientregisteret.

Det Medicinske Fødselsregister i Danmark

Det Medicinske Fødselsregister indeholder en komplet registrering af alle fødsler i Danmark siden 1. januar 1973, inklusive hjemmefødsler. Data i dette register er baseret på oplysninger fra fødselsanmeldelser, som udfyldes af jordemødre i forbindelse med fødslen. De vigtigste variable i registeret er moderens CPR-nummer, dato og sted for fødsel, paritet, bamets

fødselsvægt, fødselslængde og gestationsalder. Rygeoplysninger ved første jordemoderkonsultation er registreret fra 1991.

Fra det Medicinske Fødselsregister blev informationer om graviditetsudfaldene indhentet til studie 1, 2 og 4. Til de i afhandlingen supplerende analyser angående sikkerheden af azathioprin-behandling under graviditet indhentes ligeledes oplysninger fra det Medicinske Fødselsregister.

Det Ungarske Misdannelsesregister

I Ungarn har man verdens største populationsbaserede register over børn med medfødte misdannelser. Denne database er opbygget som et case kontrol datasæt, og indeholder oplysninger om 22.865 børn med medfødte misdannelser i Ungarn fra 1980 til 1996, samt 38.151 nyfødte uden misdannelser. Dette datasæt giver derfor enestående mulighed for at studere sammenhængen mellem medicinindtagelse og risikoen for specifikke misdannelser.

I Ungarn har alle læger, obstetrikere (i Ungarn foregår næsten alle fødsler på obstetriske klinikker) og pædiatere indberetningspligt med hensyn til børn med medfødte misdannelser.

Alle børn med mindre alvorlige misdannelser (som medfødt hofte luksation baseret på Ortolani click, medfødt inguinalt hernie, hæmangiomer, umbilikalt hernie og hydrocele), syndromer af kendt oprindelse (f.eks. kromosomabnormiteter) og funktionelle defekter blev ekskluderet fra databasen.

For hver case blev der via det nationale fødselsregister udvalgt en til to nyfødte uden misdannelse som kontroller, matchet på barnets køn, kalendertid og forældrenes bopæl.

Eksponeringsoplysninger blev indhentet dels via registrerede optegnelser i de obstetriske afdelinger i forbindelse med graviditetskontroller, og desuden via selvrapporeret brug af lægemidler under graviditet.

Et spørgeskema indeholdende en liste over lægemidler og sygdomme blev sendt umiddelbart efter registrering af misdannelsen til forældrene til både

cases og kontroller. Spørgeskemaet indeholdt blandt andet spørgsmål om alle anvendte lægemidler under graviditeten, graviditetskomplikationer og maternelle sygdomme, samt disse forhold set i relation til gestationsalder. For at standardisere spørgsmålene blev mødrene bedt om at læse de vedlagte lister om lægemidler og sygdomme, inden de besvarede spørgeskemaet. Samtidig blev hver kvinde bedt om at indsende de medicinske optegnelser, som var blevet foretaget af de behandlende læger under graviditeten, og som indeholdt oplysninger om lægemidler udskrevet af obstetrikere. Disse medicinske fortegnelser var tilgængelige for 88% af cases og for 91% af kontroller¹⁵⁸. Distriktssygeplejersker besøgte og udspurgte familier til cases, som ikke besvarede den primære henvendelse, men Etisk Komité gav ikke lov til, at sygeplejerskerne besøgte de familier, der blev udtrukket som kontroller.

Dette ungarske register over medfødte misdannelser blev anvendt i studie 3.

Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt

Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt blev opstartet i 1991 og indeholder informationer om alle receptpligtige og tilskudsberettigede udleveringer fra alle nordjyske apoteker.

Databasen indeholder oplysninger som kundens CPR-nummer, information om typen af lægemiddel, jævnfør 'Anatomical Therapeutical Chemical' (ATC) klassifikationssystemet, navnet på lægemidlet, dato for udlevering af lægemidlet samt kode, der identificerer den ordinerende læge, klinik eller afdeling. Registeret indeholder ikke oplysninger om lægemidler, der ordineres under hospitalsindlæggelse, ikke-tilskudsberettiget medicin og håndkøbsmedicin.

I studie 4 identificerede vi alle udleveringer af 5-ASA medicin under ATC koderne A07EC02 og A07EC03. I analyserne anvendte vi stratifikation, jævnfør samtidig steroidbehandling, og brugte hertil følgende ATC koder: H02AB06, H02AB07, A07EA01, A07EA02 og A07EA06.

Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt danner ligeledes baggrund for de supplerende

analyser, der beskriver aspekter ved sikkerheden af azathioprin-indtagelse under graviditet (ATC kode L04A X01).

2.2. Definitioner af udfald og studiedesign

Mål for føtal vækst kræver ideelt set longitudinel registrering af fosterets størrelse gennem det føtale liv, men selv sådanne data vil kompliceres af, at der ikke er nogen klar definition af, hvad den forventede vækst er. Ideelt set burde der være separate vækstkurver for blandt andet forskelligt køn, maternel paritet og etnisk oprindelse¹⁵⁹. På grund af mangel på disse føtale vækstkurver anvendes antropometriske mål for det nyfødte barn, dvs at fødselsvægt, fødselslængde og vægt/længde ratio bruges som mål for den føtale vækst.

I denne afhandling anvendes følgende mål for graviditetsudfaldene:

- a) Lav fødselsvægt (LBW): fødselsvægt < 2500g.
- b) Vækstretardering hos børn født til tiden (IUGR): fødselsvægt <2500 g og gestationsalder ≥ 37 uger.
- c) Ponderal Index (PI): fødselsvægt (i g) x 100 / fødselslængde (i cm)³.
- d) Preterm fødsel: fødsel som finder sted før udgangen af 37. gestationsuge
- e) Dødfødsel: fødsel af dødt foster efter 28. gestationsuge.
- f) Perinatal mortalitet (antal dødfødsler og dødsfald i den første uge)
- g) Medfødte misdannelser

Ponderal Index har været betragtet som en mere sensitiv måde at diagnosticere asymmetrisk vækstretardering på, end ud fra fødselsvægt og gestationsalder alene, hvorimod symmetrisk vækstretardering måske vurderes bedst ud fra fødselsvægt set i forhold til gestationsalderen¹⁵⁹.

¹⁶¹. Andre er imidlertid af den opfattelse, at hvis fødselsvægten og gestationsalderen kendes nøjagtigt, bidrager udregning af Ponderal Index ikke yderligere til vurdering af den føtale vækst ¹⁶². Et skøn over hvorvidt vækstretdering er til stede eller ej bør formentlig ske ud fra et samlet skøn over Ponderal Index og fødselsvægt set i forhold til gestationsalder.

Tabel over de enkelte studier, deres design og datakilder (hvad angår eksponering og udfald):

Studie	Datakilder (eksponering)	Datakilder (udfald)	Design
1 (coeliaki studie)	LPR	MFR	follow-up
2 (colitis ulcerosa studie)	LPR	MFR	follow-up
3 (sulfasalazin studie)	UR	UR	case kontrol
4 (5-ASA studie)	LMD	MFR + RNL	follow-up
5 (azathioprin, maternal brug)	LMD	MFR + RNL	follow-up
6 (azathioprin, paternal brug)	LMD	RNL	follow-up

LPR = Landspatientregisteret

RNL = Det Regionale Nordjyske Landspatientregister

MFR = Det Medicinske Fødselsregister

UR = Det Ungarske Misdannelsesregister

LMD = Lægemedeldatabasen i Nordjyllands Amt

Studie 1 og 2

I studie 1 og 2 blev der anvendt oplysninger fra Landspatientregisteret til identifikation af kvinder udskrevet med henholdsvis coeliaki og colitis ulcerosa. Oplysninger om kvindernes graviditeter blev indhentet via kobling af CPR-nummeret til det Medicinske Fødselsregister.

Studie 1 og 2 er kohortestudier, hvor den eksponerede gruppe består af kvinder med henholdsvis coeliaki og colitis ulcerosa. Den ikke-eksponerede gruppe består af kvinder, der ikke har henholdsvis coeliaki og colitis ulcerosa. For hver fødsel af en kvinde med coeliaki og colitis ulcerosa blev der i det Medicinske Fødselsregister udvalgt seks kontroller, matchet på fødselsdato og fødeamt. Hvis mindre end seks fødsler opfyldte matchingkriterierne blev

fødsler den efterfølgende dag accepteret.

Nogle kvinder med coeliaki og colitis ulcerosa fødte deres børn, inden de blev hospitaliseret for første gang med de respektive sygdomme. Vi inkluderede alle fødsler af disse kvinder i den eksponerede gruppe, uafhængigt af om de fødte børnene før eller efter diagnosen blev stillet.

Dette med den baggrund, at kvinderne kan have udiagnosticeret coeliaki eller colitis ulcerosa i en lang årrække inden de hospitaliseres og diagnosticeres.

Disse studier har følgende udfald: PI hos eksponerede og ikke-eksponerede, og angivelse af risikoestimer for LBW, IUGR, preterm fødsel, dødfødsel og perinatal mortalitet.

Studie 3

I studie 3 anvendes det Ungarske Misdannelsesregister. Dette studie er et case kontrol studie, hvor cases består af børn med medfødte misdannelser, og kontroller består af børn født uden misdannelser. Eksponeringsoplysninger om brug af sulfasalazin hos cases og kontroller er indhentet dels via selvrappede data, og dels via data fra de medicinske journaler.

Sulfasalazin-behandling blev givet oralt i en anbefalet daglig dosis på 4-8 g, og alle behandlede kvinder havde colitis ulcerosa eller Crohn's sygdom, bortset fra én kvinde blandt kontrollerne.

I studiet estimeres overall risiko for alle medfødte misdannelser samt for grupper af specifikke misdannelser hos sulfasalazin-eksponerede.

Studie 4

Studie 4 er et kohortestudie, hvortil der anvendes data fra Lægemedeldatabasen i Nordjyllands Amt, det Medicinske Fødselsregister og det Regionale Nordjyske Landspatientregister. I Lægemedeldatabasen identificerede vi alle udleveringer af 5-ASA præparater i amtet fra 1.

januar 1991 til 31. december 2000, og vi identificerede alle enkeltfødsler i amtet i det Medicinske Fødselsregister. Den eksponerede gruppe udgøres af kvinder, der har indløst en recept på et 5-ASA præparat i følgende to eksponeringsvinduer: i) 30 dage før graviditet og første trimester (anvendes når udfaldet er medfødte misdannelser) og ii) gennem hele perioden 1.-3. trimester (anvendes når risikoen for øvrige udfald estimeres). Som kontrolgruppe anvendte vi graviditeter, hvor moderen ikke havde indløst nogen form for receptpligtig medicin i perioden tre måneder før og gennem hele graviditeten. Som en anden kontrolgruppe brugte vi alle graviditeter undtagen dem, der blev behandlet med 5-ASA tre måneder før eller under graviditeten, og dermed tillod vi brug af anden medicin i denne kontrolgruppe. I et forsøg på at evaluere hvorvidt sygdommene i sig selv havde indflydelse på graviditetsudfaldet, prøvede vi som en tredje kontrolgruppe at anvende patienter, der havde modtaget behandling med 5-ASA uden for graviditeten (mere end tre måneder inden graviditet eller efter graviditeten), men altså ikke under graviditeten. Data om medfødte misdannelser og data om tilgrundliggende sygdom (colitis ulcerosa og Crohn's sygdom) blev indhentet via det Regionale Nordjyske Landspatientregister og data om graviditetsudfald blev hentet i det Medicinske Fødselsregister.

I studiet estimeres risikoen for følgende graviditetsudfald hos 5-ASA eksponerede: LBW, preterm fødsel, dødfødsel og medfødte misdannelser.

Anvendelse af 5-ASA præparater i Ungarn har ikke vundet udbredelse, og dette er grunden til, at det ikke var muligt at gennemføre et case kontrol studie i det Ungarske Misdannelsesregister til beskrivelse af sikkerheden af 5-ASA behandling.

Azathioprin-data

I analyserne om sikkerheden af azathioprin i forbindelse med graviditet anvendes i kohorte-

designs data fra Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt, det Regionale Nordjyske Landspatientregister og det Medicinske Fødselsregister.

i) Maternel brug af azathioprin

I Lægemiddeldatabasen identificerede vi alle udleveringer af azathioprin til kvinder i amtet fra 1. januar 1991 til 31. december 2000, og vi identificerede alle enkeltfødsler i amtet i det Medicinske Fødselsregister. Den eksponerede gruppe bestod af kvinder, der havde indløst en recept på azathioprin i ét af følgende to eksponeringsvinduer: i) 30 dage før graviditet og første trimester og ii) gennem hele perioden 1.-3. trimester. Kontrolgruppen bestod af alle gravide kvinder uden nogen form for receptpligtig medicin i perioden tre måneder før og gennem graviditeten. Som en anden kontrolgruppe anvendte vi hele kohorten af gravide bortset fra dem, der blev behandlet med azathioprin tre måneder før eller under graviditeten. Data om medfødte misdannelser blev indhentet via det Regionale Nordjyske Landspatientregister og data om graviditetsudfald blev hentet i det Medicinske Fødselsregister.

I analyserne estimeres risikoen for følgende graviditetsudfald hos azathioprin-eksponerede kvinder: LBW, preterm fødsel, dødfødsel og medfødte misdannelser.

ii) Paternel brug af azathioprin

Til identifikation af fædrene til børnene i det Medicinske Fødselsregister blev der anvendt oplysninger fra CPR-registeret. I Lægemiddeldatabasen identificerede vi alle udleveringer af azathioprin til mænd i amtet fra 1. januar 1991 til 31. december 2000; og i det Medicinske Fødselsregister identificerede vi alle enkeltfødsler, hvor disse mænd var fædre til børnene. Data om medfødte misdannelser blev indhentet via det Regionale Nordjyske Landspatientregister. Den eksponerede gruppe bestod af graviditeter, hvor fædrene havde

indløst en recept på azathioprin før konceptionstidspunktet. Idet spermatogenesen tager cirka 70-90 dage, anvendte vi i en subanalyse eksponeringsvinduet 0-3 måneder inden konceptionstidspunktet. Kontrolgruppen udgøres af graviditeter, hvor fædre aldrig har indløst en recept på azathioprin og ikke har indløst nogen anden form for receptpligtig medicin i perioden tre måneder før konceptionen. I et forsøg på at kontrollere for den effekt sygdommen i sig selv kan have på graviditetsudfaldet, blev der som en anden kontrolgruppe anvendt graviditeter, hvor fædre på et hvilket som helst tidspunkt inden graviditeten havde indløst recept på enten 5-ASA og/eller sulfasalazin, men aldrig azathioprin. I analyserne estimeres risikoen for medfødte misdannelser ved graviditeter, hvor faderen har været eksponeret for azathioprin.

2.3. Statistiske analyser

I studie 1, 2, 3, 4 og ved de supplerende analyser om sikkerheden af azathioprin behandling blev OR anvendt som associationsmål med 95% konfidensintervaller (95% CI). Til vurdering af risikoen for LBW, IUGR, præterm fødsel, dødfødsel, perinatal mortalitet og medfødte misdannelser blev der anvendt logistiske regressionsmodeller, hvori der blev justeret for mulige confoundere. I studie 3 (case kontrol studiet) blev der anvendt conditionel logistisk regressionsmodel til justering for potentielle confoundere. Til modelkontrol blev der anvendt Hosmer-Lemeshow tests. Der blev anvendt multiple lineær regression til analyser af forskellene i gennemsnitlig fødselsvægt og Ponderal Index, og den gennemsnitlige forskel blev anført med 95% CI. Modelkontrol blev udført på baggrund af P-P plot af residualer.

3. Resultater

3.1. Graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki (studie 1)

Vi identificerede 550 kvinder med coeliaki i Landspatientregisteret fra 1977-1992. Disse kvinder fødte 211 børn (enkeltfødsler). Kontrolgruppen bestod af 1260 enkeltfødsler.

Vi fandt, at det var helt afgørende for resultatet af analyserne, om kvinden fødte før eller efter hun blev diagnosticeret med coeliaki, og om hun dermed fik tilbudt behandling. Således fandt vi, at den gennemsnitlige fødselsvægt for børn født af kvinder med coeliaki var 3088 g (95% CI = 2991-3184 g), når fødslen fandt sted inden første indlæggelse (155 fødsler over 19 år), mens den tilsvarende fødselsvægt var 3573 g (95% CI=3340-3805 g), hvis fødslen fandt sted efter første indlæggelse. Vi opdelte fødslerne, der fandt sted inden første indlæggelse af moderen, i fødsler der fandt sted mere end 5 år inden første indlæggelse, og dem der fandt sted fra 5 år og tidligere inden første indlæggelse. Den gennemsnitlige fødselsvægt for børn født af kvinder med coeliaki var lav, allerede mange år inden kvinden blev diagnosticeret, og forskellen i fødselsvægt mellem børn født af kvinder med coeliaki og børn født af kontroller var mest udtalt, hvis fødslen fandt sted fra 5 år eller tidligere, inden kvinden blev diagnosticeret (justeret gennemsnitlig forskel i fødselsvægt -337 g (95% CI: -468, -206). Efter at kvinden med coeliaki var blevet diagnosticeret, var den gennemsnitlige fødselsvægt for børnene højere end den var i kontrolgruppen (justeret gennemsnitlig forskel i fødselsvægt 67 g (95% CI : -88, 223). Justeret for confounding fandt vi en øget risiko for LBW (OR = 2.6, 95% CI = 1.3-5.5) og IUGR (OR = 3.4, 95% CI = 1.6-7.2) hos kvinder med coeliaki, hvis fødslen fandt sted inden første indlæggelse af kvinden. Hvis fødslen derimod fandt sted efter, at kvinder blev diagnosticeret, fandt vi ingen øget risiko for fødsel af børn med LBW eller IUGR. Ved analyser af PI fandt vi i overensstemmelse hermed et lavt PI for børn født af coeliaki kvinder inden diagnosticering (2.39 g/cm³ (95%CI=2.35-2.43 g/cm³)) og et højt PI for børn

født efter diagnosticering (2.54 g/cm^3 (95%CI=2.42-2.65 g/cm^3)).

3.2. Graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa (studie 2)

Vi identificerede 5787 kvinder med colitis ulcerosa i Landspatientregisteret fra 1977-1992.

Disse kvinder havde 1531 enkeltfødsler i studieperioden fra 1982-1992. Efter ekskludering af tvillingefødsler bestod kontrolgruppen af 9092 enkeltfødsler.

Vi fandt, at 569 (37%) af fødslerne af colitis ulcerosa kvinder fandt sted inden første indlæggelse, og 962 (63%) fandt sted efter første indlæggelse. Den gennemsnitlige fødselsvægt for børn født i de to perioder var ens, henholdsvis 3454 g (95% CI = 3408-3501 g) og 3458 g (95% CI = 3421-3495 g). Den laveste fødselsvægt for børn født af colitis ulcerosa kvinder fandt sted, hvis fødslen skete i perioden 0-3 måneder efter første indlæggelse, med en gennemsnitlig fødselsvægt på 3227 g (95% CI = 2921-3533 g). Når kvinder med colitis ulcerosa fødte i perioden 3-6 måneder efter første indlæggelse var den gennemsnitlige fødselsvægt højere, og når fødslen fandt sted fra 6 måneder efter første indlæggelse var der ingen forskel sammenlignet med kontrolgruppen. Ligeledes fandtes gestationsalderen lavere og børnenes fødselslængde kortere, når fødslen fandt sted i perioden fra første indlæggelse ind til 6 måneder efter. Efter justering for mulig confounding fandtes ingen øget risiko for børn med LBW, hverken når fødslen fandt sted før eller efter første indlæggelse. Vi fandt en trefold øget risiko for preterm fødsel, når fødslen fandt sted i perioden 0-6 efter første indlæggelse, men når fødslen fandt sted i øvrige perioder var der ingen signifikant øget risiko. Vi fandt ingen øget risiko for IUGR hos børn født af kvinder med colitis ulcerosa, og sammenlignet med kontrollerne ikke lavere Ponderal Index, heller ikke hvis fødslen fandt sted i perioden 0-6 måneder efter første indlæggelse. Analyserne angående dødfødsler og perinatale dødsfald har begrænset statistisk præcision, men risikoen for disse udfald blev for colitis ulcerosa kvinder

fundet til henholdsvis OR = 1.9 (95% CI = 1.0 - 4.0) og OR = 1.7 (95% CI = 0.9 - 3.0), justeret for confoundere.

3.3. Sikkerheden af sulfasalazin-brug under graviditet (studie 3)

Case gruppen bestod af 22.865 børn med medfødte misdannelser, og 17 (0.07%) havde mødre, der havde indtaget sulfasalazin under graviditeten. Den samme eksponering blev fundet blandt 38.151 kontroller, hvor 26 (0.07%) havde mødre, der havde indtaget sulfasalazin. Brug af sulfasalazin alene og sulfasalazin sammen med andre lægemidler blev evalueret samlet, idet der ikke var et tilstrækkeligt antal kvinder, der udelukkende havde indtaget sulfasalazin.

Vi fandt en ikke signifikant højere prævalens af medfødte misdannelser hos sulfasalazin-eksponerede, især øget risiko for læbe-ganespalte og klumpfod (OR henholdsvis 2.1 (95% CI = 0.5-9.0) og 2.0 (95% CI = 0.6- 6.5)), samt for multiple misdannelser ved eksponering i andet-tredje trimester (OR = 3.3 (95% CI = 0.7-14.3)). Vi fandt ingen øget risiko for neuralrørsdefekter (OR = 0.14).

3.4. Graviditetsudfald hos kvinder eksponeret for 5-ASA under graviditet (studie 4)

Vi identificerede 60 eksponerede graviditeter, hvor kvinden havde indløst recept på 5-ASA i perioden 30 dage før graviditet og under første trimester; og 88 eksponerede graviditeter, hvor kvinden indløste recept på 5-ASA i perioden 1.-3. trimester. Kontrolgruppen bestod af 19.399 graviditeter, hvor mødrene ikke havde indløst recept i perioden tre måneder før graviditeten og under graviditeten. Vi fandt ingen øget risiko for fødsel af børn med lav fødselsvægt. Vi fandt en øget risiko for dødfødsel og preterm fødsel blandt kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme behandlet med 5-ASA under graviditet, henholdsvis OR = 8.9 (95% CI = 2.4-33.5) og OR = 1.9 (95% CI = 0.9- 4.0). Efter stratifikation for underliggende sygdom fandt vi,

at den øgede risiko for dødfødsel og preterm fødsel udelukkende fandtes hos patienter med colitis ulcerosa, henholdsvis OR = 12.0 (95% CI = 3.0-47.7) og OR = 2.4 (95% CI = 1.1-5.3). Risikoen for dødfødsel var højest blandt kvinder behandlet med både steroider og 5-ASA (OR = 27.0 (95% CI = 4.8-152.6)); mens risikoen for preterm fødsel var højst blandt kvinder, der ikke samtidig havde modtaget steroidbehandling (OR = 2.4 (95% CI = 1.1-5.3)). Vi fandt en øget risiko for medfødte misdannelser blandt kvinder, der havde været eksponeret for 5-ASA 30 dage før og under første trimester (OR=1.6 (95% CI= 0.5-5.2)). Det ene barn med medfødt misdannelse blev født med aphakia (manglende linse), og moderen havde indtaget 5-ASA 1 g x 2 daglig gennem hele graviditeten samt fået azathioprin 100 mg daglig gennem 6 uger i første trimester. Kvinden havde Crohn's sygdom svarende til både colon og tyndtarm, og havde ingen sygdomsaktivitet under graviditeten (defineret som maksimalt to afføringer dagligt, ingen abdominale smerter og ingen systemiske symptomer (som feber og vægttab)). De to øvrige registrerede børn med medfødte misdannelser i den eksponerede gruppe viste sig ved journalgennemgang ikke at have medfødte misdannelser, men medtages alligevel i analyserne, idet en tilsvarende oprensning af misklassificerede i kontrolgruppen ikke er foretaget. Hvis vi i en subanalyse kun inkluderede den ene verificerede misdannelse fandt vi ingen øget risiko for medfødte misdannelser hos 5-ASA eksponerede (OR= 0.5 (95% CI = 0.1-3.8)).

Som en af de alternative kontrolgrupper anvendte vi som anført kvinder med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, idet vi sammenlignede med patienter behandlet med 5-ASA mere end tre måneder før eller efter graviditeten, men altså ikke under graviditeten. Disse kontroller blev valgt for at undersøge, hvordan den tilgrundliggende sygdom (dog ikke sygdommens sværhedsgrad) kunne påvirke vores resultater. Ved anvendelse af denne kontrolgruppe fandt vi uændret en øget risiko for dødfødsel og preterm fødsel blandt 5-ASA eksponerede, men estimerne havde lav statistisk præcision (henholdsvis OR = 7.1 (95% CI =

0.2-205.1) og OR = 2.0 (95% CI = 0.8- 5.1).

3.5. Azathioprin analyser

I det følgende gennemgås resultatet af analyser, som endnu ikke foreligger i artikelform.

I disse preliminaire analyser har det endnu ikke for alle eksponerede kunnet afgøres, om azathioprin er taget af patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme eller patienter med andre tilgrundliggende sygdomme.

1) Maternel brug af azathioprin i relation til graviditet, incl tabel 5

Ud af de ni mødre, der var eksponeret for azathioprin i første trimester og 30 dage før, ved vi på nuværende tidspunkt, at mindst seks af kvinderne have kronisk inflammatoriske tarmsygdomme. Vi fandt en væsentlig øget risiko for LBW, preterm fødsel og medfødte misdannelser hos børn født af azathioprin-eksponerede mødre (tabel 5). Der var ingen dødfødsler blandt azathioprin-eksponerede. Den ene misdannelse vi fandt hos azathioprin-eksponerede var et barn født med aphakia (det samme barn, som blev identificeret i 5-ASA studiet), og altså født af en kvinde, som var behandlet med azathioprin 6 uger i første trimester. Hvis hele kohorten af kvinder anvendes som kontroller (inklusive kvinder behandlet med alle slags lægemidler, undtagen dem der blev behandlet med azathioprin tre måneder før eller under graviditeten), fik vi stort set uændrede justerede estimater for LBW (OR = 6.3 (95% CI = 0.8-52.0)), preterm fødsel (OR=4.4 (95% CI = 0.9- 21.5)) og medfødte misdannelser (OR = 3.1 (95% CI = 0.4-24.6)).

Tabel 5. Justeret odds ratio (OR) for graviditetsudfald hos kvinder eksponeret for azathioprin under graviditeten.

	udfald/total (%)		OR ** (95% konfidensinterval)
	Azathioprin eksponerede	Ikke-eksponerede	
LBW	2/9 (22.2)	833/19399 (4.3)	6.2 (0.8-50.3)
Preterm fødsel	2/9 (22.2)	1051/19399 (5.4)	4.4 (0.9- 21.5)
Dødfødsel	0/ 9 (0)	90/19399 (0.5)	-
Medfødte misdannelser*	1/9 (11.1)	631/19399 (3.3)	3.4 (0.4-26.9)

LBW =fødselsvægt mindre end 2500 g. Preterm fødsel = gestationsalder mindre end 37. uge.

*Andet eksponeringsvindue når risiko for misdannelser analyseres.

** Justeret for moderens alder (under 25 år, 25-29 år og 30 år eller mere), paritet (1 eller mere end 1), rygning (ja/nej). LBW og dødfødsel også for gestationsalder (32 uger eller mindre, 33-36 uger og 37 uger eller mere) i en logistisk regressionsmodel.

II) Paternel brug af azathioprin i relation til graviditet, incl tabel 6 og 7

Blandt 48 fædre eksponeret for azathioprin før moderens graviditet ved vi på nuværende tidspunkt, at mindst 16 af disse havde kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.

Vi fandt et forhøjet risikoestimat for medfødte misdannelser hos børn, hvis fædre havde indløst en recept på azathioprin før konceptionstidspunktet (OR = 2.4, 95% CI=0.9-6.8). Efter stratifikation for barnets køn fandt vi, at risikoen for misdannelser alene lå i gruppen af drenge (tabel 6). I subanalysen med eksponeringsvinduet 0-3 måneder inden konceptionstidspunktet fandt vi, at 18 fædre havde indløst recept på azathioprin, men ingen af disse fik børn med medfødte misdannelser.

Ved anvendelse af den anden kontrolgruppe (fædre, der på et hvilket som helst tidspunkt inden

graviditeten havde indløst recept på enten 5-ASA og/eller sulfasalazin, men aldrig azathioprin) fandt vi det samme mønster. Således fandt vi fortsat en øget risiko for medfødte misdannelser (OR=2.1, 95% CI = 0.6-7.2), mens risikoestimatet for drenge var lavere (tabel 7).

For de fire børn med medfødte misdannelser fandt vi, at tidsperioden fra faderens sidste indløsning af recept på azathioprin til konceptionstidspunktet var henholdsvis 9 mdr, 25 mdr, 28 mdr og 38 mdr. To af kvinderne til de fire børn med misdannelser havde ikke indløst recepter under graviditeten, mens de to øvrige kvinder havde indløst recept på følgende medicin: en kvinde indløste recept på hydrocortison creme i første trimester samt på vaginalt svampemiddel og antiastmatiske inhalationmidler (formoterol, budesonid) senere i graviditeten, medens den fjerde kvinde indløste recept på mycostatin creme i første trimester og senere i graviditeten codein hostemiddel og penicillin. Misdannelser for de fire børn var følgende: polysyndaktyli, oesophagus atresi uden fistel, congenit hydronephrose og megaloureter, samt ventrikelseptum defekt.

Tabel 6. Risiko for misdannelser hos børn, hvis fædre har været eksponeret for azathioprin før konceptionstidspunkt. Stratificeret efter barnets køn.

	udfald/total (%)		OR ** (95% konfidence interval)
	Azathioprin-eksponerede	Ikke-eksponerede	
Medfødte misdannelser	4/48 (8.3)	1691/45971 (3.7)	2.4 (0.9-6.8)
Medfødte misdannelser, piger	0/23 (0.0)	691/22530 (3.1)	-
Medfødte misdannelser, dreng	4/25 (16.0)	1000/23441 (4.3)	3.7 (1.3-10.8)

* Justeret for moderens alder (under 25 år, 25-29 år og 30 år eller mere), paritet (1 eller mere end 1) og rygning (ja/nej).

Tabel 7. Risiko for misdannelser hos børn, hvis fædre har været eksponeret for azathioprin før konceptionstidspunkt med anvendelse af alternativ kontrolgruppe. Stratificeret efter barnets køn.

	udfald/total (%)		OR ** (95% konfidence interval)
	Azathioprin-eksponerede	Ikke-eksponerede	
Medfødte misdannelser	4/48 (8.3)	9/205 (4.4)	2.1 (0.6-7.2)
Medfødte misdannelser, piger	0/23 (0.0)	2/95 (2.1)	-
Medfødte misdannelser, dreng	4/25 (16.0)	7/110 (6.4)	2.7 (0.7-10.2)

* Justeret for moderens alder (under 25 år, 25-29 år og 30 år eller mere), paritet (1 eller mere end 1) og rygning (ja/nej).

4. Metodeovervejelser

Validiteten af vores undersøgelser afhænger af eventuel selektionsbias, informationsbias og confounding; og den statistiske præcision. I hvilket omfang disse forhold påvirker risikoestimerne er væsentlig at vurdere, før eventuelle konklusioner om årsagssammenhænge kan drages. De typer af fejl, som kan have påvirket resultaterne i vores studier, vil blive diskuteret i det følgende.

4.1. Graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki og colitis ulcerosa (studie 1 og 2)

Selektionsbias:

Selektionsbias kan i dette studie optræde ved, at kvinder registreres med coeliaki eller colitis ulcerosa, men faktisk ikke opfylder de diagnostiske kriterier for sygdommene. Kvaliteten af diagnoserne i Landspatientregisteret varierer mellem 14% og 100% afhængig af diagnoserne^{163;164}, men for de gastroenterologiske diagnoser som colitis ulcerosa og Crohn's sygdom er de prædiktive værdier af en positiv registrering forholdsvis høj, henholdsvis 90% og 97%¹⁶⁵.

Hvis nogle af patienterne med de registrerede diagnoser colitis ulcerosa og coeliaki faktisk er fejlkodet, vil det betyde, at vores beregnede risikoestimer for graviditetsudfaldene er konservative, hvis det antages at de misklassificerede patienter har sygdomme med mindre indflydelse på graviditetsudfaldet end patienter med colitis ulcerosa og coeliaki.

Bortfald er en anden kilde til selektionsbias. Imidlertid har vi i vores to studier komplet opfølgning på patienterne, og således ingen bortfald.

Informationsbias:

To typer informationsbias kan have indflydelse på studie 1 og 2. Den ene er validiteten af udfaldsvariable og den anden er en mulig differentieret klinisk overvågning af gravide kvinder

med colitis ulcerosa og coeliaki.

Med hensyn til validiteten er data i det Medicinske Fødselsregister gode for fødselsvægt, fødselskomplikationer og paritet^{166;167}. Oplysninger om gestationsalder er fundet mindre valide, idet man har fundet en tendens til at registrere gestationsalderen længere (en uge) end den gestationsalder, der fremgik af de medicinske journaler. Fordelingen af denne diskrepans i gestationsalder var den samme uafhængig af om fødslen var preterm eller ej¹⁶⁷. Denne misklassifikation er sandsynligvis ikke-differentieret mellem eksponerede og ikke-eksponerede, og vil derfor give bias mod nulhypotesen. Før 1979 blev fødselsvægten opgivet i 250 g kategorier, og fra 1979 i 10 gram kategorier. Ligeledes har der været ændringer i kodningsprocedurerne for registrering af gestationsalder, og på grund af disse ændringer i 1978 var der de efterfølgende år (1978-1980) et stort antal af manglende registreringer af gestationsalderen (gennemsnitlig 33%), sammenlignet med kun 1.5% de efterfølgende år.

Med hensyn til mulig differentieret overvågning af gravide kvinder med colitis ulcerosa og coeliaki, kunne man tænke sig, at disse patientgrupper blev overvåget med flere undersøgelser som for eksempel ultralyd, og en differentieret misklassifikation kunne derfor opstå. Imidlertid er det tvivlsomt om en sådan større overvågning faktisk finder sted efter diagnosticeret sygdom. Teoretisk kunne man eksempelvis forestille sig, at kvinder med colitis ulcerosa blev mere intenst klinisk overvåget og at dette gav anledning til, at gestationsalder var af uens kvalitet mellem gruppen af eksponerede for sygdommene og kontrolgruppen. Hvis børnene født af kvinder med colitis ulcerosa var vækstretarderede allerede ved tidspunktet for ultralydsscanning, ville gestationsalderen blive sat til en biased lav værdi og prævalensen af preterm fødsel ville derfor blive overestimeret. Således ville der være en risiko for, at børnene blev registreret som født preterm, mens de faktisk var født vækstretarderede. I flere amter blev ultralydsscanning indført fra sidst i 80'erne, men først i årene 1990-92 fandt vi en lidt højere

proportion af preterme fødsler blandt børn født af kvinder med colitis ulcerosa og ingen tilsvarende tendens hos kontrollede. Dette kunne i sig selv tale imod, at vores resultater skulle være biased af ultralydsscanningens indførelse. Samtidig fandt vi ikke i perioden 1990-92 en tilsvarende lavere andel af postterme fødsler. Yderligere har vi i særskilte analyser udelukkende set på fødsler, der foregik i perioden 1973-1986, hvor ultralydsscanning ikke blev anvendt rutinemæssigt, og vi fandt, at den øgede risiko for preterm fødsel var uændret i perioden efter første indlæggelse. Derfor tror vi ikke, at vores resultater i væsentlig grad er påvirket af indførelse af ultralydsscanning.

Confounding:

Blandt studierne største svagheder er mangel på kontrol for rygevaner og andre determinanter for vækst, som kan være forbundet med reduceret føtal vækst (eksempelvis lav maternel vægtøgning under graviditet, etnicitet, pregravid undervægt). Prævalensen af rygere blandt danske kvinder med coeliaki kendes ikke, men i U.K. er andelen af rygere blandt coeliaki-patienter fundet lav sammenlignet med en kontrolgruppe. Under alle omstændigheder er forskellene i fødselsvægten mellem børn født af kvinder med coeliaki og børn født af kontroller så stor, at det næppe alene kan tilskrives effekt af rygning (som oftest angives til en vægtreduktion på 50-300 g afhængig af blandt andet rygeintensitet og nikotinindhold) ^{168,169}. Hos patienter med colitis ulcerosa er det velkendt, at disse ryger mindre end kontroller, og at vores resultater kunne være påvirket af rygevaner. Således kunne vores resultater som en konsekvens heraf være biased mod, at vi ikke finder nogen forskel i fødselsvægten. I andre studier, hvor man har været i stand til at justere for rygevaner, har dette imidlertid ikke ændret estimaterne for LBW, preterm fødsel og dødfødsel væsentligt.

Statistisk præcision:

Angående de sjældne udfald som dødfødsel og perinatal mortalitet er vores estimater behæftet med stor statistisk usikkerhed som konfidensintervallerne beskriver.

Konklusion:

Studie 1 og 2 er næppe i udpræget grad behæftet med selektionsbias eller informationsbias, men derimod er studierne største svaghed den manglende mulighed for kontrol for determinanter af den føtale vækst (som for eksempel rygning). Herudover har studierne med hensyn til de sjældne fødselsudfald (død) lav statistisk præcision.

4.2. Sikkerheden af sulfasalazin-brug under graviditet (studie 3)

Selektionsbias:

Omkring 90% af alle større misdannelser blev rapporteret til registeret over den 17 årige studieperiode fra 1980-1996. Indhentning af eksponeringsoplysninger var ikke komplet, idet Etisk Komité i Ungarn som nævnt ikke tillod besøg hos familier til kontrolbørnene. En selektionsbias betinget af 'ikke-deltagere' er derfor sandsynlig, idet data var tilgængelig for 80% af cases, og for 65% blandt kontroller. Misklassifikation af de registrerede medfødte misdannelser kan næppe undgås, men en sådan misklassifikation er formentlig ikke afhængig af lægemiddeleksponeringen, og er derfor sandsynligvis af ikke-differentieret type førende til bias mod nulhypotesen.

Informationsbias:

Den væsentligste informationsbias er risikoen for en differentieret misklassifikation af medicinoplysninger. Således vil forskel i hukommelse for eksponeringsoplysninger kunne

udgøre et problem, når eksponeringsoplysninger indhentes efter, at graviditetsudfaldet er kendt. Kvinder, der har fået børn med medfødte misdannelser, vil uvilkårligt prøve at huske alle former for eksponering mere omhyggeligt, end det er tilfældet med mødre, som lige har fået et velskabt barn. Derfor vil der være en tendens til, at eksponeringsoplysninger rapporteres oftere blandt cases end hos kontroller, og denne potentielle asymmetri i dataindsamling vil give risiko for at overestimere en sammenhæng mellem sulfasalazinindtagelse og fødsel af børn med medfødte misdannelser. I et nyligt publiceret studie angående den mulige 'recall bias' i det Ungarske Misdannelsesregister ses, at en vis recall bias findes for alle grupper, men især findes for lægemidler, der anvendes kortvarigt; og dette er ikke tilfældet med sulfasalazin, som er et lægemiddel, der anvendes i langtidsbehandling¹⁵⁸. Samtidig finder man i studiet, at man på grund af recall bias bør være varsom med at tillægge OR op til 1.9 kausal betydning¹⁵⁸.

Confounding:

I studiet kan der være potentielle confoundere, som vi enten ikke har haft mulighed for at justere for (eksempelvis sygdomsaktivitet), eller kun delvist har kunnet justere for (eksempelvis tilgrundliggende sygdom). Confounding og residual confounding kan derfor ikke udelukkes.

Statistisk præcision:

Selv i dette store datasæt mangler vores studie statistisk styrke for at kunne identificere en øget risiko for specifikke misdannelser hos sulfasalazineksponerede. Dette skyldes, at der kun er få eksponerede, og de mange ikke-eksponerede cases og kontroller bidrager ikke med megen information.

Konklusion:

Den største svaghed i dette studie er formentlig risikoen for recall bias, og dermed advarslen om ikke at tillægge en OR på under cirka to kausal betydning. Desuden er begrænsningen ved studiet lav statistisk præcision ved undersøgelse af risikoen for specifikke misdannelser.

4.3. Graviditetsudfald hos kvinder eksponeret for 5-ASA under graviditet (studie 4) og azathioprin-analyser

Selektionsbias:

Denne type bias har næppe større betydning for de relative risikoestimer, idet alle indløste recepter i Nordjyllands Amt er registreret, alle fødsler i amtet er registreret, og der er komplet opfølgning på patienterne. Ved valg af kontrolgruppe forsøgte vi desuden at undgå selektionsbias ved ikke udelukkende at anvende kvinder, der slet ikke havde indløst nogen form for medicin under graviditeten, idet dette vil give en tendens til at overestimere sammenhængene.

Ikke-tilskudsberettiget medicin og håndkøbsmedicin er ikke inkluderet i Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt, men både 5-ASA og azathioprin-præparater er tilskudsberettigede og udleveres ikke i håndkøb. Kvinder, der påbegynder behandling med et lægemiddel under hospitalsindlæggelse, inkluderes heller ikke i databasen. For de her undersøgte lægemidler gælder imidlertid, at det er præparater, der bruges til langtidsbehandling, og patienterne vil derfor typisk ved udskrivelsen få udstedt en recept og på denne måde blive inkluderet i databasen.

I det Medicinske Fødselsregister er der ikke inkluderet aborter. Således inkluderes ikke provokerede aborter, hvor malformationer er identificeret via prenatal diagnostik, og heller ikke kvinder med spontane aborter. Brug af lægemidler, som kan være toksiske over for

fosteret, er sandsynligvis forbundet med øget risiko for både provokerede og spontane aborter.

Hvis brug af 5-ASA eller azathioprin var forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser, som forårsagede enten provokerede eller spontane aborter, ville en sådan selektionsbias føre til underestimering af risikoen for medfødte misdannelser.

Vi har kun et surrogatmål for indtagelse af lægemidlet, idet den eneste information herom er indløsning af recepten. Patienternes non-compliance kan have påvirket resultaterne, og denne potentielle misklassifikation af eksponeringen vil give tendens til, at risikoestimererne underestimeres.

I azathioprin-analyserne baseres oplysninger om faderskabet på data fra CPR-registeret, men vi har dog ingen garanti for, at de identificerede fædre rent faktisk er de biologiske fædre. En eventuel misklassifikation af faderskabet vil formentlig være ikke-differentieret, og vil derfor give bias mod nulhypotesen.

Informationsbias:

Denne type af bias har næppe den store betydning, idet informationer om udfaldene er indhentet uafhængigt af eksponeringsstatus via data i registrene. En differentieret misklassifikation af misdannelser kunne teoretisk set forekomme, hvis man hos de lægemiddeleksponerede kvinder havde større tendens til identifikation af for eksempel misdannelser hos børnene end det var tilfældet hos ikke-eksponerede kvinders børn. Imidlertid er det tvivlsomt, om der er en sådan sammenhæng mellem større overvågning af kvinder, der har indtaget lægemidler under graviditet, og det at identificere eksempelvis medfødte misdannelser. Derfor vil en misklassifikation af udfaldsvariable fra det Medicinske Fødselsregister og det Regionale Nordjyske Landspatientregister formentlig være ikke-differentieret, og vil give bias mod nulhypotesen.

Confounding:

'Confounding by indication' kan være en trussel for studierne validitet, idet informationer om indikationen for udskrivelse af lægemidlerne ikke var tilgængelige i databasen. For at kunne kontrollere for grunden til anvendelsen af lægemidlerne kræves i det mindste, at der er valide og komplette informationer om grunden til ordination af lægemidlerne, og det er data som oftest ikke er tilgængelige. Vi har i databasen informationer om rygning, men til gengæld ikke informationer om andre mulige confoundere som for eksempel alkohol og sygdomsaktivitet. Således kan confounding givet være et problem.

Statistisk præcision:

Hos de lægemiddeleksponerede kvinder er der relativt få udfald, hvilket bevirker, at vores estimer er behæftet med en ikke ubetydelig statistisk usikkerhed som konfidensintervallerne beskriver.

Konklusion:

'Confounding by indication' er formentlig den største trussel mod studierne, idet vi ikke har haft mulighed for at kontrollere for selve indikationen eller årsagen til udskrivelsen af lægemidlet. Selve 'indikationen' er et komplekst fænomen, der kan involvere lægens personlige holdninger, grad af sygdomsaktivitet og mange andre faktorer. Desuden er visse estimer i studierne begrænset af lav statistisk præcision.

5. Konklusion

5.1. Graviditetsudfald hos kvinder med coeliaki (studie 1)

Den øgede risiko for LBW hos ubehandlede kvinder med coeliaki støtter fundene hos Ciacci et al, som er det eneste studie, der tidligere har estimeret risikoen for LBW (tabel 2)⁷⁷.

Hyppigheden af LBW var i vores studie 12.3% for fødsler, der fandt sted inden første indlæggelse, og 6.0 % for fødsler, der fandt sted efter første indlæggelse, hvilket er i overensstemmelse med fundene hos Ciacci et al⁷⁷. Vores resultater støtter ligeledes fundene hos Ciacci et al angående risikoen for preterm fødsel, idet risikoen ikke findes relateret til diagnosetidspunktet⁷⁷. Vores fund af en mere end tre gange øget risiko for IUGR hos børn født inden moderens første indlæggelse er nyt; og analyserne af Ponderal Index støtter fundet af, at disse børn kan være relativt underernærede. Hos børn født efter moderens første indlæggelse findes ingen øget risiko for IUGR eller lavt Ponderal Index. Grunden til dette bedre graviditetsudfald efter diagnosticering er formentlig en konsekvens af forbedret føtal ernæring efter moderens start på behandling med glutenfri kost.

De største forskelle i fødselsvægt forekom, hvis fødslen fandt sted i årene inden første indlæggelse, og grunden hertil er ikke sikker. Det kunne imidlertid være en indikation af, at patienterne havde forværrede symptomer eller at en tidligere latent sygdom blev klinisk manifest i årene op til første indlæggelse. Efter diagnosticering og behandling fandt vi, at kvinderne fødte børn med en lidt højere gennemsnitlig fødselsvægt end kontrollernes. Dette kunne være en konsekvens af, at patienter med coeliaki har været henvist til diætist og således fået generelle råd om ernæringsrigtig kost, eller det kunne skyldes en lavere andel af rygere i gruppen af coeliaki-patienter.

Vi fandt en øget risiko for dødfødsel hos coeliaki-kvinder, hvilket også blev fundet i studiet af Sher et al⁷⁸. Imidlertid er resultaterne angående risikoen for dødfødsel behæftet med betydelig

statistisk usikkerhed på grund af få udfald i begge studier.

Konklusionen på vores studie var, at mange år inden kvinderne med coeliaki blev diagnosticeret, var den gennemsnitlige fødselsvægt for deres børn lavere sammenlignet med kontrollernes. Dette taler for, at kvinderne går med latent eller udiagnosticeret sygdom mange år inden diagnosen stilles. Vores fund støtter antagelsen om, at coeliaki er en underdiagnosticeret sygdom, hvorfor man også taler om 'the coeliac iceberg'³⁹. Isbjerget består af alle med genetisk disposition til coeliaki, og den synlige del af isbjerget inkluderer patienter med kliniske symptomer og slimhindelæsioner (klinisk eller manifest coeliaki). Den del af isbjerget, der er dækket af vand, repræsenterer patienter uden symptomer.

Vores resultater understreger betydningen af at opmuntre fertile kvinder med coeliaki til at fastholde en glutenfri diæt, idet behandling formentlig er den væsentligste prediktor for et godt graviditetsudfald.

Efter at disse ugunstige graviditetsudfald er fundet hos endnu udiagnosticerede kvinder med coeliaki, har det givet overvejelser om, hvorvidt screening for coeliaki skulle inkluderes i den række af tests, som gravide gennemgår. Overvejelserne om screening for coeliaki støttes sidst i et netop publiceret studie, hvor man igen finder, at de ugunstige graviditetsudfald er forbundet med ubehandlet sygdom⁵⁴. I studiet konkluderes, at coeliaki er betydeligt hyppigere forekommende end de fleste af de sygdomme for hvilke gravide kvinder i øvrigt screenes, og af denne grund burde screening indføres. Screening for coeliaki er heller aldrig blevet standard for 'risikograviditeter' eller hos kvinder med tidligere unormale graviditetsudfald. Supplerende data fra England støtter ligeledes tanken om screening, men et fortsat uafklaret spørgsmål er, om screening som et minimum burde tilbydes subgrupper af kvinder, for eksempel samtidig anæmiske kvinder eller kvinder med tidligere unormale graviditetsudfald¹⁷⁰.

5.2. Graviditetsudfald hos kvinder med colitis ulcerosa (studie 2)

Vi fandt ingen øget risiko for LBW hos børn født af kvinder med colitis ulcerosa. Dette resultat er i modstrid med resultatet hos Schade et al, som finder en signifikant øget risiko for LBW i de ujusterede analyser⁸⁵. Risikoestimatet i studiet af Schade et al kunne imidlertid ikke justeres for gestationsalder, som i vores analyser viste sig at være en overordentlig vigtig confounder; og risikoestimatet for LBW i studiet af Schade et al må derfor formodes at være påvirket af gestationsalder. Vores resultater angående risikoen for preterm fødsel støtter delvist fundene i studiet af Baird et al; idet vi også finder en øget risiko for preterm fødsel, når fødslen finder sted efter diagnosticering af sygdommen⁸³. Vi fandt den højeste risiko for preterm fødsel når første indlæggelse fandt sted under graviditeten. Baggrunden for denne øgede risiko kunne være, at man hos patienter med aktiv colitis ulcerosa har fundet høje koncentrationer af prostaglandiner, som har kontraherende effekt på uterus, og som dermed kan initiere preterm fødsel¹⁷¹. Det er også muligt, at aktiv sygdom kunne stimulere preterm fødsel enten som et resultat af mangelfuld ernæring, den givne behandling, eller via andre ukendte mekanismer. Herudover kunne komplikationer under graviditeten føre til indlæggelse for colitis ulcerosa, og derfor giver bias af vores resultater mod en forøget risiko for preterm fødsel omkring tidspunktet for første indlæggelse. I studiet af Porter et al genfindes tendensen til øget risiko for preterm fødsel, omend resultatet her ikke opdeles med hensyn til diagnosetidspunkt⁸⁴.

Vi fandt ingen øget risiko for IUGR, hverken for børn født før eller efter første indlæggelse, og dette fund er nyt. Vores analyser af Ponderal Index støtter dette resultat, idet Ponderal Index ikke ændrede sig over disse tidsperioder. I to tidligere studier har man fundet en øget risiko for 'small for gestational age', men i modsætning til vores studie analyserede man patienter med colitis ulcerosa og Crohn's sygdom samlet, og dette kan have forårsaget diskrepansen^{75;76}.

Vi fandt en øget risiko for dødfødsel og perinatal mortalitet blandt børn født af kvinder med

colitis ulcerosa, og disse fund kan ikke med sikkerhed sammenlignes med andre publikationer, idet risikoen for disse alvorlige udfald ikke tidligere er estimeret i studier, hvor udelukkende colitis ulcerosa patienter er analyseret. Selv om vores studie indtil videre er det største, har vi stadig estimerer med lav statistisk præcision, og flere studier behøves for at kunne klarlægge en mulig sammenhæng mellem colitis ulcerosa og dødfødsel/perinatal mortalitet.

Konklusionen er, at vi finder en signifikant øget risiko for preterm fødsel i en begrænset periode efter diagnostidspunktet, men ingen øget risiko for hverken LBW eller IUGR. Vores resultater for colitis ulcerosa kvinder er forskellige fra graviditetsudfaldene hos kvinder med coeliaki og Crohn's sygdom, hvor der er fundet en sammenhæng mellem sygdommene og en øget risiko for henholdsvis LBW, IUGR ¹⁷², og LBW ¹. En mulig årsag til forskellene i graviditetsudfald hos gruppene af disse kvinder kunne være, at i modsætning til colitis ulcerosa, kan både coeliaki og Crohn's sygdom være ledsaget af malabsorption. Således er der for patienter med coeliaki og Crohn's sygdom potentielt den mulighed, at sygdommene interfererer med den føtale ernæring, og dermed også embryogenese og vækst. Malabsorption er derimod ikke fremtrædende hos patienter med colitis ulcerosa, og dette kan være årsagen til, at der ikke findes den samme grad af påvirkning af den føtale vækst. Formentlig er det helt andre mekanismer end malabsorption, som er af betydning for den største risiko hos colitis ulcerosa patienter, nemlig risikoen for preterm fødsel.

5.3. Sikkerhed af sulfasalazin-behandling under graviditet (studie 3)

De eksisterende epidemiologiske studier er alle uden ekstern kontrolgruppe (tabel 3). Både i studierne fra Baiocco et al ⁹¹ og Mogadam et al ⁸⁶ sammenligner man graviditetsudfaldene hos behandlede og ikke behandlede patienter med colitis ulcerosa og Crohn's sygdom, og i begge

studier består den eksponerede gruppe af kvinder, der enten har fået sulfasalazin alene eller sulfasalazin og steroider. I begge studier kan der beregnes forhøjede risikoestimer for medfødte misdannelser (tabel 3), men i ingen af kohortestudierne har det været muligt at vurdere specifikke misdannelser og heller ingen mulighed for justering for confoundere. På grund af den yderst begrænsede litteratur på dette område er der ingen studier, som kan be- eller afkræfte vores fund af en højere prævalens af visse specifikke misdannelser, og størrelsen på vores undersøgelse tillader ikke sikre konklusioner.

På basis af det foreliggende må vi konkludere, at en teratogen effekt af sulfasalazin ikke kan udelukkes, og at der behøves flere epidemiologiske studier med bedre og flere data. Således er det bekymrende, at man i et nyligt publiceret stort studie har vist en sammenhæng mellem gruppen af folinsyreantagonister (blandt andet sulfasalazin) og en signifikant øget risiko for medfødte misdannelser (cardiovaskulære, ganespalte) ¹¹⁰.

5.4. Graviditetsudfald hos kvinder behandlet med 5-ASA under graviditet (studie 4)

Vi fandt, at der formentlig ikke findes nogen væsentlig øget risiko for medfødte misdannelser blandt 5-ASA eksponerede. I det eneste tidligere publicerede 5-ASA studie med en kontrolgruppe fandtes ingen øget risiko for medfødte misdannelser ¹¹⁸. Vores estimer for risikoen for medfødte misdannelser var ligesom i studiet af Diav-Citrin et al behæftet med lav statistisk præcision, og sammenfattende må det konkluderes, at vi i den eksisterende litteratur fortsat har meget begrænsede data om risikoen for medfødte misdannelser. Vi fandt en øget risiko for dødfødsel blandt patienter med colitis ulcerosa, der blev behandlet med 5-ASA præparater under graviditeten. Tidligere studier har vist en sammenhæng mellem patienter med IBD og øget risiko for dødfødsel, men ingen af disse studier var designet til at beskrive mulige lægemiddelbivirkninger, og de havde ingen oplysninger om lægemiddel-eksponering ^{1:75;173}. I

studiet af Diav-Citrin et al estimeres risikoen for dødfødsel ikke, og vores resultat kan således ikke sammenholdes med andres. Vi fandt ligeledes en øget risiko for preterm fødsel blandt patienter, der blev behandlet med 5-ASA præparater under graviditeten, og dette resultat er i overensstemmelse med fundet hos Diav-Citrin et al¹¹⁸. Imidlertid er det nyt, at den øgede risiko for preterm fødsel måske kun findes hos 5-ASA eksponerede kvinder med colitis ulcerosa. Vores resultater med hensyn til risikoen for lav fødselsvægt støttes af fundene hos Diav-Citrin et al, som ikke finder en øget risiko for børn med 'small for gestational age'. Vi konkluderer, at der formentlig ikke findes nogen væsentlig øget risiko for medfødte misdannelser blandt 5-ASA eksponerede kvinder med IBD, og at vi finder en øget risiko for dødfødsel og preterm fødsel blandt 5-ASA eksponerede kvinder med colitis ulcerosa. Imidlertid behøves der flere data for at afgøre, om disse sammenhænge er kausale eller kan være påvirket af især sygdomsaktivitet. Resultaterne i dette studie er således ikke af en sådan karakter, at man alene på baggrund af dette studie skal fraråde 5-ASA behandling under graviditet.

5.5. Graviditetsudfald hos kvinder behandlet med azathioprin under graviditet

Angående den øgede risiko for LBW, preterm fødsel og medfødte misdannelser hos børn, født af mødre, der under graviditeten har været eksponeret for azathioprin, er vores resultater nye. Der er ingen tidligere publicerede studier med en kontrolgruppe, hvortil vi kan sammenholde vores resultater. Vi kan imidlertid ikke med sikkerhed afgøre, om disse risici er et resultat af sygdomsaktivitet eller medicineringen. Det ene barn, vi fandt med medfødt misdannelse, havde manglende linse; ligesom dyrestudier tidligere har vist en sammenhæng mellem azathioprin-eksponering og øjendefekter. Erfaringerne fra organtransplanterede patienter har givet mistanke om øget hyppighed af børn med lav fødselsvægt hos azathioprin-eksponerede mødre,

hvilket vores studie også antyder, når det drejer sig om denne gruppe af kvinder med overvejende kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.

På denne baggrund må vi konkludere, at man formentlig bør være tilbageholdende med at anvende azathioprin til gravide kvinder, indtil der foreligger yderligere publikationer på området.

5.6. Risikoen for medfødte misdannelser hos børn, hvis fædre har været behandlet med azathioprin før konceptionstidspunktet

Vi fandt en mere end to gange øget risiko for medfødte misdannelser blandt børn, hvis fædre har været behandlet med azathioprin før konceptionstidspunktet sammenlignet med graviditeter, hvor fædre aldrig har indløst en recept på azathioprin og ikke har indløst nogen anden form for receptpligtig medicin i perioden tre måneder før konceptionen. I et forsøg på at kontrollere for betydningen af den tilgrundliggende sygdom (men ikke sygdommens sværhedsgrad) anvendte vi som en anden kontrolgruppe graviditeter, hvor fædre på et hvilket som helst tidspunkt inden graviditeten havde indløst recept på enten 5-ASA og/eller sulfasalazin, men aldrig azathioprin. Resultatet af disse analyser ændrede ikke det overordnede billede, og tydede således fortsat på en effekt af lægemidlet, eller at vores resultater kunne være påvirket af eksempelvis sygdomsaktivitet. Efter at have undersøgt hvilke lægemidler moderen til de fire børn med misdannelser havde indløst i første trimester, gav dette ikke mistanke om, at en maternal lægemiddeleksponering var årsag til misdannelserne.

Vi observerede, at alle misdannelserne blev fundet hos drengébørn. De fire registrerede misdannelser var alle forskellige, og studiets størrelse gav ikke mulighed for at undersøge risikoen for specifikke misdannelser, og dermed heller ikke hvorvidt man kan drage en kausal sammenhæng mellem azathioprin-eksponering og typen af misdannelser. I det eneste andet

kontrollerede studie på dette område finder man ligeledes en øget risiko for medfødte misdannelser, men kun hvis azathioprin-eksponeringen finder sted inden for tre måneder inden konceptionstidspunktet ¹⁵⁴. I denne eksponeringsgruppe findes to børn med medfødte misdannelser, hvoraf det ene er et drengbarn, mens kønnet for det andet ikke oplyses (provokeret abort i starten af andet trimester) ¹⁵⁴. Hvorfor det kun er drengbørn, der i vores studie rammes af medfødte misdannelser, er uvist. Fundet kan være tilfældigt, kan skyldes bias og/eller confounding, men endelig kan fundet også være kausalt. Hvis fundet er sandt, kendes de tilgrundliggende mekanismer ikke, men teoretisk kunne man forestille sig en kønsbunden genetisk påvirkning.

På baggrund af vores resultater bør man overveje, hvorvidt kommende fædre bør ophøre med azathioprin-behandling, og samtidig indicerer vores resultater, at tidsintervallet fra ophør af behandling til konception formentlig bør være længere end hidtil antaget (måske år).

6. Perspektiver

Kroniske gastroenterologiske sygdomme som colitis ulcerosa og coeliaki påvirker graviditetsudfaldet, og børn født af udiagnosticerede kvinder med coeliaki har øget risiko for vækstretardering. Jævnfør 'programmeringshypotesen' vil en langtids follow-up af sådanne børn være relevant med hensyn til beskrivelse af, om de i voksenlivet har øget risiko for kroniske sygdomme, og således at følge deres sygelighed via Landspatientregisteret. Desuden vil det være relevant med yderligere studier med henblik på at kunne identificere specielle risikogrupper blandt patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, eksempelvis om den øgede risiko for unormale graviditetsudfald er relateret til gruppen af rygere, til patienter med speciel sygdomslokalisering eller sygdomsaktivitet. Yderligere vil de opstillede modeller i stor udstrækning kunne anvendes ved en række af andre kroniske sygdomme, såfremt datakvaliteten i Landspatientregisteret for de pågældende sygdomme er af tilfredsstillende karakter.

Hvad angår de gastroenterologiske lægemidlers sikkerhed under graviditet har vores studier ikke blot afdækket betydelige mangler, men også illustreret det fortsat betydelige behov der er for flere studier inden for dette område. Således kan man kun opfordre til en kontinuerlig nøje registrering i de gerne landsdækkende databaser med henblik på overvågning og yderligere analyser af lægemidlers sikkerhed. Desuden bør man overveje i et internationalt samarbejde at indsamle de data, der er til rådighed inden for de farmakoepidemiologiske områder, hvor både lægemiddeleksponering og udfald er sjældne.

7. Summary

The aims of this thesis were: i) to examine the pregnancy outcome in Danish cohorts of women with coeliac disease and ulcerative colitis (study 1 and 2), and ii) to examine some aspects of the safety of selected drugs used in gastroenterology during pregnancy (study 3 and 4, and separate analyses).

The two first studies were based on nationwide data from the Danish National Registry of Patients and the Danish Medical Birth Registry. In study 1 we found that offspring of mothers with coeliac disease had lower birthweight than expected and more than a threefold higher risk of intrauterine growth retardation when birth occurred before the first hospitalization for the disease. After the mother's first hospitalization the birth outcomes were fully normalized. In the second cohort study (study 2) we found that offspring of mothers with ulcerative colitis had no increased risk of low birthweight or signs of intrauterine growth retardation, but an increased risk of preterm birth, particularly when the first hospitalization for ulcerative colitis occurred during pregnancy. The main limitations of these two studies were our inability to control for smoking, other growth determinants that may be associated with reduced fetal growth, and information about clinical details such as disease activity. However, the databases did not comprise such information.

We used data from the Hungarian Congenital Abnormality Registry to examine the safety of sulfasalazine use during pregnancy (study 3). We found no significant increased prevalence of selected congenital abnormalities in the offspring of women treated with sulfasalazine during pregnancy. However, the amount of information is limited and additional data are needed to rule out a teratogenic effect.

The North Jutland Prescription Database (NJPD) was used to identify all 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and azathioprin prescriptions redeemed during pregnancy. Record linkage of

prescription data in the NJPD, the County Hospital Discharge Registry and the Medical Birth Registry by use of the civil personal registration number provided the information needed to characterize the individual pregnant women and the pregnancy outcome. In study 4 we found that women with ulcerative colitis who redeemed prescriptions for 5-ASA drugs during pregnancy had increased risk of preterm birth and stillbirth. In the corresponding azathioprin analyses we found that women who redeemed prescriptions for azathioprin during pregnancy had increased risk of preterm birth, low birthweight, and babies with congenital malformations. Furthermore, we examined pregnancies fathered by men who had taken azathioprin at some point before conception, and found an increased risk of congenital malformations in the offspring. ‘Confounding by indication’ are among major threats to the validity of these pharmacoepidemiological studies and information on the indications for prescribing was not available in the databases. Thus the databases did not comprise data on important clinical variables such as symptoms, duration of disease, location of disease, and disease severity which are all among factors which may have an impact on the birth outcome. The administrative registries used in these studies are valuable data sources for risk assessment studies of drugs used in pregnancy. However, purchase of prescribed drugs may be a misleading surrogate measure for exposure, and our results are vulnerable for ‘confounding by indication’ and other factors for which information is not available in the registries. Therefore, further studies concerning these limitations should be performed.

8. Dansk resumé

Formålet med afhandlingen har været: i) at analysere graviditetsudfaldet hos danske kvinder med coeliaki og colitis ulcerosa i et register- og populationsbaseret design (studie 1 og 2), og ii) at studere sikkerhedsaspekter af sulfasalazin-, 5-aminosalicylic acid (5-ASA)- og azathioprin-behandling under graviditet (studie 3 og 4, samt separate analyser).

De to første kohorte studier baseres på landsdækkende data fra Landspatientregisteret og det Medicinske Fødselsregister. I studie 1 fandt vi, at kvinder med coeliaki føder børn med lavere fødselsvægt end forventet, og at børnene har en mere end tre gange øget risiko for at være vækstretererede, hvis fødslen finder sted inden moderen diagnosticeres. Når fødslen finder sted efter, at moderen er blevet diagnosticeret, er graviditetsudfaldet fuldstændig normalt. I det andet kohorte studie (studie 2) fandt vi, at børn født af kvinder med colitis ulcerosa ikke havde øget risiko for lav fødselsvægt eller tegn på vækstretering, men derimod en øget risiko for preterm fødsel, især hvis den første hospitalisering for colitis ulcerosa fandt sted under graviditet. De største begrænsninger i disse to studier er, at vi ikke er i stand til at kontrollere for rygevaner, andre determinanter for reduceret føtal vækst og informationer om kliniske detaljer som for eksempel sygdomsaktivitet. Vores databaser indeholder imidlertid ikke sådanne oplysninger.

Vi anvendte det Ungarske Misdannelsesregister til at undersøge sikkerheden af sulfasalazin-behandling under graviditet (studie 3). Vi fandt ingen signifikant øget prævalens af specifikke misdannelser hos børn, hvor moderen under graviditeten havde været behandlet med sulfasalazin. Mængden af informationer er imidlertid begrænset, og det er nødvendigt med yderligere data, inden en teratogen effekt kan udelukkes.

I det Medicinske Fødselsregister identificerede vi alle kvinder, som fødte i Nordjyllands Amt. Kobling af data mellem det Medicinske Fødselsregister, Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands

Amt og det Regionale Nordjyske Landspatientregister muliggjorde beskrivelse af kvindernes køb af receptpligtige lægemidler i graviditeten, informationer om kvindernes graviditetsudfald og tilgrundliggende sygdomme. I studie 4 fandt vi, at kvinder med colitis ulcerosa, som indløste recept på 5-ASA under graviditeten, havde øget risiko for preterm fødsel og dødfødsel. I analoge analyser om brug af azathioprin fandt vi, at kvinder, som havde indløst recept på azathioprin under graviditeten, havde øget risiko for pretem fødsel, lav fødselsvægt og børn med medfødte misdannelser. For fædre, der på et hvilket som helst tidspunkt inden konceptionstidspunktet havde indløst recept på azathioprin, fandt vi en øget risiko for medfødte misdannelser blandt børnene. 'Confounding by indication' er den største trussel for validiteten i disse farmakoepidemiologiske studier, og informationer om den bagvedliggende indikation for ordination af lægemidlerne var ikke tilgængelige i databasen. Således indeholdt databasen ingen oplysninger om vigtige kliniske variable som symptomer, sygdomsvarighed, sygdomslokalisering og sygdommens sværhedsgrad, som er blandt de faktorer, som kan have betydning for graviditetsudfaldet. De administrative registre, som bruges i disse studier, er værdifulde datakilder til belysning af lægemidlers potentielle fosterskadelige effekter. Imidlertid kan data vedrørende indløste recepter være et misvisende mål for eksponering, og vores resultater er sårbare over for 'confounding by indication' samt andre faktorer, for hvilke der i databaserne ikke er fyldestgørende informationer. Betydningen af disse mulige fejlkilder bør derfor belyses nærmere.

9. Referencer

1. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:2426-30.
2. Ozdemir Z, Jensen ON, Malchow-Moller A. Celiac disease in adults. *Ugeskr Laeger* 2000;**162** :643-8.
3. Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999;**14**:2-9.
4. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;**35**:1075-81.
5. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;**312**:95-6.
6. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;**29**:990-6.
7. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988;**29**:352-7.
8. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;**284**:706.

9. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;**38**:362-4.
10. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C, Thomas GA, *et al.* Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; **330**:811-5.
11. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;**110**:424-31.
12. Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;**132**:1111-9.
13. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol* 1993;**22**:268-72.
14. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998;**27**:397-404.
15. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;**345**:1071-4.
16. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, Delacey G, Gumpel MJ, Levi AJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;**93**:480-9.

17. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;**106**:1251-3.
18. Sorensen HT, Pedersen L, Norgard B, Fonager K, Rothman KJ. Does month of birth affect risk of Crohn's disease in childhood and adolescence? *In press* 2001.
19. Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;**36**:2-15.
20. Aabakken L, Osnes M. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced disease in the distal ileum and large bowel. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;**163**:48-55.
21. Cole SG, Kagnoff MF. Celiac disease. *Annu Rev Nutr* 1985;**5**:241-66.
22. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:990-3.
23. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;**349**:1755-9.
24. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;**51**:3-7.
25. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Marino R, Conte D, Giunta AM. Gluten sensitivity in monozygous twins: a long-term follow-up of five pairs. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:1503-5.
26. Snook JA, Dwyer L, Lee Elliott C, Khan S, Wheeler DW, Nicholas DS. Adult coeliac disease and cigarette smoking. *Gut* 1996;**39**:60-2.

27. Lear JT, English JS, Jones PW. Adult coeliac disease, dermatitis herpetiformis and smoking. *Gut* 1997;**40**:289.
28. Snook JA, Dwyer L, Lee Elliott C, Knan S, Wheeler DW, Nicholas DS, Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell, Jewell DP. Smoking benefits celiac sprue and pouchitis: implications for nicotine therapy? *Gastroenterology* 1997;**112**:1048-50.
29. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981- 1992. *Int J Epidemiol* 1997;**26**:1003-8.
30. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;**27**:609-14.
31. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population- based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;**100**:350-8.
32. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Stray N, Sauar J, Schulz T. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:355-61.
33. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*

1996;**31**:362-6.

34. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;**26**:1247-56.

35. Lindberg E, Jornerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1991;**26**:495-500.

36. Tysk C, Jarnerot G. Ulcerative proctocolitis in Orebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol* 1992;**27**:945-50.

37. Kildebo S, Breckan R, Nordgaard K, Burhol PG, Jorde R. The incidence of Crohn's disease in northern Norway from 1983 to 1986. Northern Norway Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol* 1989;**24**:1265-70.

38. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, Breckan R, Burhol PG, Jorde R. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol* 1990;**25**:890-6.

39. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;**343**:200-3.

40. Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996;**23**:21-3.

41. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J Clin Res Ed*

1983;**286**:95-7.

42. Bode S, Gudmand Hoyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:694-9.

43. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpallo S, Pehkonen E, Laippala P, Mäki M. High Incidence and Prevalence of Adult Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;**32**:1129-33.

44. Bode S, Gudmand Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:54-60.

45. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980;**281**:1258-60.

46. Sjöberg K, Eriksson S. Regional differences in coeliac disease prevalence in Scandinavia? *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:41-5.

47. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, McMaster D, Evans A. Preliminary results from follow-up of a large-scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium. *Acta Paediatr Suppl* 1996;**412**:61-4.

48. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995;**84**:672-6.

49. McMillan SA, Watson RP, McCrum EE, Evans AE. Factors associated with serum antibodies to reticulin, endomysium, and gliadin in an adult population. *Gut* 1996;**39**:43-7.

50. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish

adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;**33**:1280-3.

51. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ventura A. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;**412** :29-35.

52. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Strom M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992;**69**:66-70.

53. Fluge G, Dybdahl JH, Ek J, Lovik A, Rohme R. Guidelines for diagnosis and follow-up of patients with celiac disease. Norwegian Coeliac Association. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;**117**:672-4.

54. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;**46**:332-5.

55. Weile B, Krasilnikoff PA. Low incidence rates by birth of symptomatic coeliac disease in a Danish population of children. *Acta Paediatr* 1992;**81**:394-8.

56. Weile B, Krasilnikoff PA. Extremely low incidence rates of celiac disease in the Danish population of children. *J Clin Epidemiol* 1993;**46**:661-4.

57. Weile B, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Krasilnikoff PA. Screening Danish blood donors for antigliadin and antiendomysium antibodies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;**412**:46.

58. Forsdahl A. Living conditions in childhood and subsequent development of risk factors for arteriosclerotic heart disease. The cardiovascular survey in Finnmark 1974-75. *J Epidemiol Community Health* 1978;**32**:34-7.
59. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977;**31**:91-5.
60. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *BMJ* 1995;**310**:411-2.
61. Olsen J. Prenatal exposures and long-term health effects. *Epidemiol Rev* 2000;**22**:76-81.
62. Rich-Edwards JW, Gillman MW. Commentary: a hypothesis challenged. *BMJ* 1997;**315**:1348-9.
63. Joseph KS, Kramer MS. Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev* 1996;**18**:158-74.
64. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;**306**:422-6.
65. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;**311**:171-4.
66. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 1997;**315**:837-40.
67. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of

evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;**14**:935-41.

68. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;**303**:1019-22.

69. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;**319**:245-9.

70. Lucas A. Programming by early nutrition: An experimental approach. *J Nutr* 1998;**128**:401S-6S.

71. Osofsky HJ. Relationships between nutrition during pregnancy and subsequent infant and child development. *Obstet Gynecol Surv* 1975;**30**:227-41.

72. Morgane PJ, Austin LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;**17**:91-128.

73. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;**341**:938-41.

74. Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:5S-11S.

75. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:942-6.

76. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**160**:998-1001.

77. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:718-22.
78. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study. *Digestion* 1994;**55**:243-6.
79. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982;**17**:65-8.
80. Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, Boerr L, Bai JC. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;**8**:63-89.
81. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;**39**:382-4.
82. Dorup JG, Lous J, Gylstorff NH. Medline in the age of Internet. *Ugeskr Laeger* 2000;**162**:5603-6.
83. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;**99**:987-94.
84. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;**93**:1124-31.
85. Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS. Chronic idiopathic ulcerative colitis. Pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1984;**29**:614-9.
86. Mogadam M, Dobbins WO3, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel

- disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;**80**:72-6.
87. Ogborn AD. Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;**82**:293-6.
88. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;**58**:229-37.
89. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L, D'Arienzo A, Mazzacca G. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;**28**:199-204.
90. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;**105**:1057-60.
91. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984;**6**:211-6.
92. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;**18**:735-42.
93. Levy N, Roisman I, Teodor I. Ulcerative colitis in pregnancy in Israel. *Dis Colon Rectum* 1981;**24**:351-4.
94. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;**21**:469-74.
95. McEwan HP. Ulcerative colitis in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1972;**65**:279-81.
96. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Ulcerative colitis and pregnancy.

Lancet 1965;**2**:599-602.

97. Lary JM, Daniel KL, Erickson JD, Roberts HE, Moore CA. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? *Drug Saf* 1999;**21**:161-9.
98. Rubin P. Fortnightly review: drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998;**317**:1503-6.
99. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;**338**:1128-37.
100. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 1994; second edition.
101. Kampmann JP, Gram LF, Mølholm Hansen J, Nielsen-Kudsk F, Schou JS. *Basal og klinisk farmakologi* 1994.
102. Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G, Bonanomi AG, Amorosi A, Del Carlo P, Palli D, Galli M, Pacini F. 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. *Ital J Gastroenterol* 1994;**26**:75-8.
103. Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979;**2** :1553.
104. Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981;**16**:693-7.
105. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987;**76**:137-42.
106. De Benedetti PG, Rastelli A, Frassinetti C, Cennamo C. Structure-activity relationships in dihydropteroate synthase inhibition by sulfanilamides. Comparison with the antibacterial

activity. *J Med Chem* 1981;**24**:454-7.

107. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;**i**:1254.
108. Winship KA, Cahal DA, Weber JC, Griffin JP. Maternal drug histories and central nervous system anomalies. *Arch Dis Child* 1984;**59**:1052-60.
109. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;**153**:961-8.
110. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;**343**:1608-14.
111. Amitai Y, Leventhal A. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. *N Engl J Med* 2001;**344**:933-5.
112. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997;**12**:220-4.
113. Craxi A, Pagliarello F. Possible embryotoxicity of sulfasalazine. *Arch Intern Med* 1980;**140**:1674.
114. Newman NM, Correy JF. Possible teratogenicity of sulphasalazine. *Med J Aust* 1983;**1**:528-9.
115. Hoo JJ, Hadro TA, Von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med* 1988;**318**:1128.

116. Ambrosius Christensen L, Rasmussen SN, Hansen SH, Bondesen S, Hvidberg EF. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;**66**:433-5.
117. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;**73**:399-402.
118. Diav Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;**114**:23-8.
119. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:1101-8.
120. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:2201-2.
121. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, Delcroix M. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994;**344**:620-1.
122. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;**230**:111-5.
123. Cohen RD, Hanauer SB. Immunomodulatory agents and other medical therapies in

inflammatory bowel disease. *Current opinion in Gastroenterology* 1995;**11**:321-30.

124. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;**115**:1100-6.

125. Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy. *Drug Saf* 1999;**21**:311-23.

126. Briggs GG, Freeman RK, Summer JY. In Mitchell CW, ed. *Drugs in pregnancy and lactation*, 1997; fifth edition.

127. Friedman JM, Polifka JE. *The Effects of Drugs on the Fetus and Nursing Infant*, 1996.

128. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;**87**:839-45.

129. Scott JR. Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1977;**128**:668-76.

130. Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, Squifflet JP, Alexandre GP, van Ypersele dS. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1985;**313**:328.

131. Haugen G, Fauchald P, Sodal G, Halvorsen S, Oldereid N, Moe N. Pregnancy outcome in renal allograft recipients: influence of ciclosporin A. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; **39**:25-9.

132. Kossoy LR, Herbert CM, III, Wentz AC. Management of heart transplant recipients: guidelines for the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**:490-9.
133. Sturgiss SN, Davison JM. Perinatal outcome in renal allograft recipients: prognostic significance of hypertension and renal function before and during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;**78**:573-7.
134. Cararach V, Carmona F, Monleon FJ, Andreu J. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;**100**:122-5.
135. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1992;**19**:167-72.
136. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. *J Reprod Med* 1982;**27**:613-21
137. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**168**:896-902.
138. Zaballos J, Perez-Cerda F, Riano D, Davila P, Martinez P, Sevillano A, Garcia I, de Andres A, Moreno E. Anesthetic management of liver transplantation in a pregnant patient with fulminant hepatitis. *Transplant Proc* 1991;**23**:1994-5.
139. Laifer SA, Darby MJ, Scantlebury VP, Harger JH, Caritis SN. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1990;**76**:1083-8.
140. Kirk EP. Organ transplantation and pregnancy. A case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1629-33.

141. Key TC, Resnik R, Dittrich HC, Reisner LS. Successful pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**160**:367-71.
142. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:1039-53.
143. Moum B. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2000;**35** :673-8.
144. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;**27**:213-24.
145. Korelitz BI. Antimetabolites in inflammatory bowel disease: long-term experience. *Mt Sinai J Med* 1990;**57**:297-304.
146. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;**111**:641-9.
147. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;**99**:443-6.
148. Francella A, Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present D. 6-mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): A case controlled study. *Gastroenterology* 110 (suppl), A909. 1996. Abstract
149. Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present D. 6-Mercaptopurine (6-MP) in inflammatory bowel disease (IBD) patients of childbearing age: no increase in congenital anomalies - a case

controlled study. *Gastroenterology* 100 (suppl), A824. 1991. Abstract

150. Joffe JM. Influence of drug exposure of the father on perinatal outcome. *Clin Perinatol* 1979;**6**:21-36.
151. Joffe JM, Soyka LF. Paternal drug exposure: effects on reproduction and progeny. *Semin Perinatol* 1982;**6**:116-24.
152. Generoso WM, Preston RJ, Brewen JG. 6-mercaptopurine, an inducer of cytogenetic and dominant-lethal effects in premeiotic and early meiotic germ cells of male mice. *Mutat Res* 1975;**28**:437-47.
153. Mosesso P, Palitti F. The genetic toxicology of 6-mercaptopurine. *Mutat Res* 1993;**296**:279-94.
154. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:684-8.
155. Kane SV. What's good for the goose should be good for the gander--6-MP use in fathers with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:581-2.
156. Korelitz BI, Rajapakse RO, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. 6MP for fathers with IBD at the time of conception: the value of a large clinical experience over unrelated controls. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:2386-7.
157. Korelitz BI, Rajapakse RO. Further evidence that 6-MP taken by the father with IBD provides risk of congenital anomaly to the pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2001;**96**:252.

158. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sorensen HT. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001;**12**:461-6.
159. Lockwood CJ, Weiner S. Assessment of fetal growth. *Clin Perinatol* 1986;**13**:3-35.
160. Vintzileos AM, Lodeiro JG, Feinstein SJ, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:584-8.
161. Fay RA, Dey PL, Saadie CM, Buhl JA, Gebiski VJ. Ponderal index: a better definition of the 'at risk' group with intrauterine growth problems than birth-weight for gestational age in term infants. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991;**31**:17-9.
162. Petersen S, Larsen T, Greisen G. Judging fetal growth from body proportions at birth. *Early Hum Dev* 1992;**30**:139-46.
163. Devantier A, Kjer JJ. The national patient register--a research tool? *Ugeskr Laeger* 1991;**153**:516-7.
164. Sorensen HT, Nielsen B, Ostergaard NJ. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989;**44**:288-90.
165. Fonager K, Sorensen HT, Rasmussen SN, Moller Petersen J, Vyberg M. Assessment of the diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis in a Danish hospital information system. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:154-9.
166. Knudsen LB. Information on parity in the medical registry of births of the National Board of Health. Validation with the help of a new fertility database in Danish Statistics. *Ugeskr*

Laeger 1993;**155**:2525-9.

167. Kristensen J, Langhoff Roos J, Skovgaard LT, Kristensen FB. Validation of the Danish Birth Registration. *J Clin Epidemiol* 1996;**49**:893-7.
168. Olsen J. Cigarette smoking in pregnancy and fetal growth. Does the type of tobacco play a role? *Int J Epidemiol* 1992;**21**:279-84.
169. Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, Peacock JL, Stewart CM. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *BMJ* 1989;**298**:795-801.
170. Unsworth DJ, Lock RJ, Haslam N. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;**47**:598.
171. Gould SR, Brash AR, Conolly ME, Lennard-Jones JE. Studies of prostaglandins and sulphasalazine in ulcerative colitis. *Prostaglandins Med* 1981;**6**:165-82.
172. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:2435-40.
173. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:3165-70.