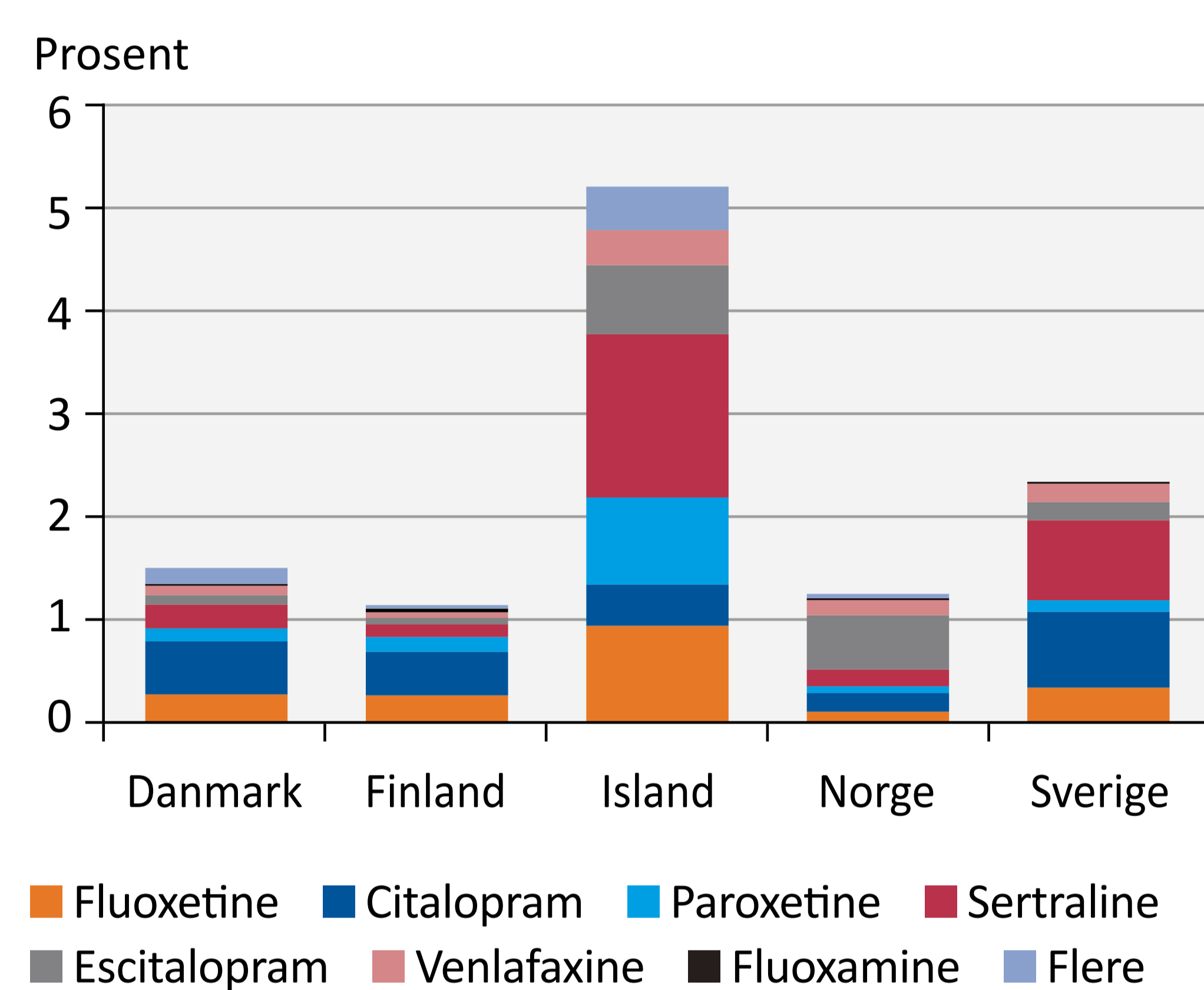


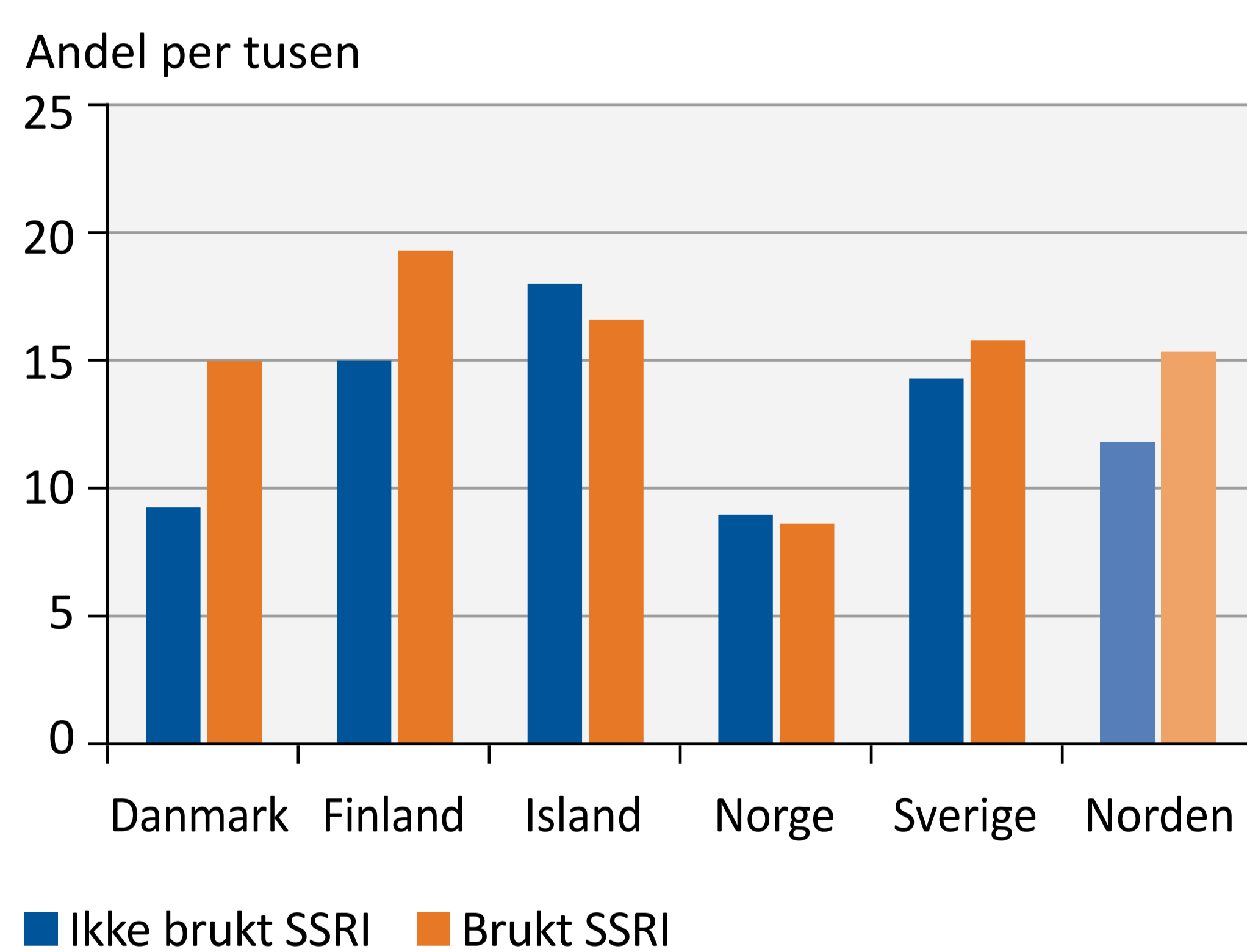
Nordisk registerstudie av bruk av SSRI hos gravide og ulike fødselsutfall

En metodologisk studie av individbasert analyse versus aggregert meta-analyse

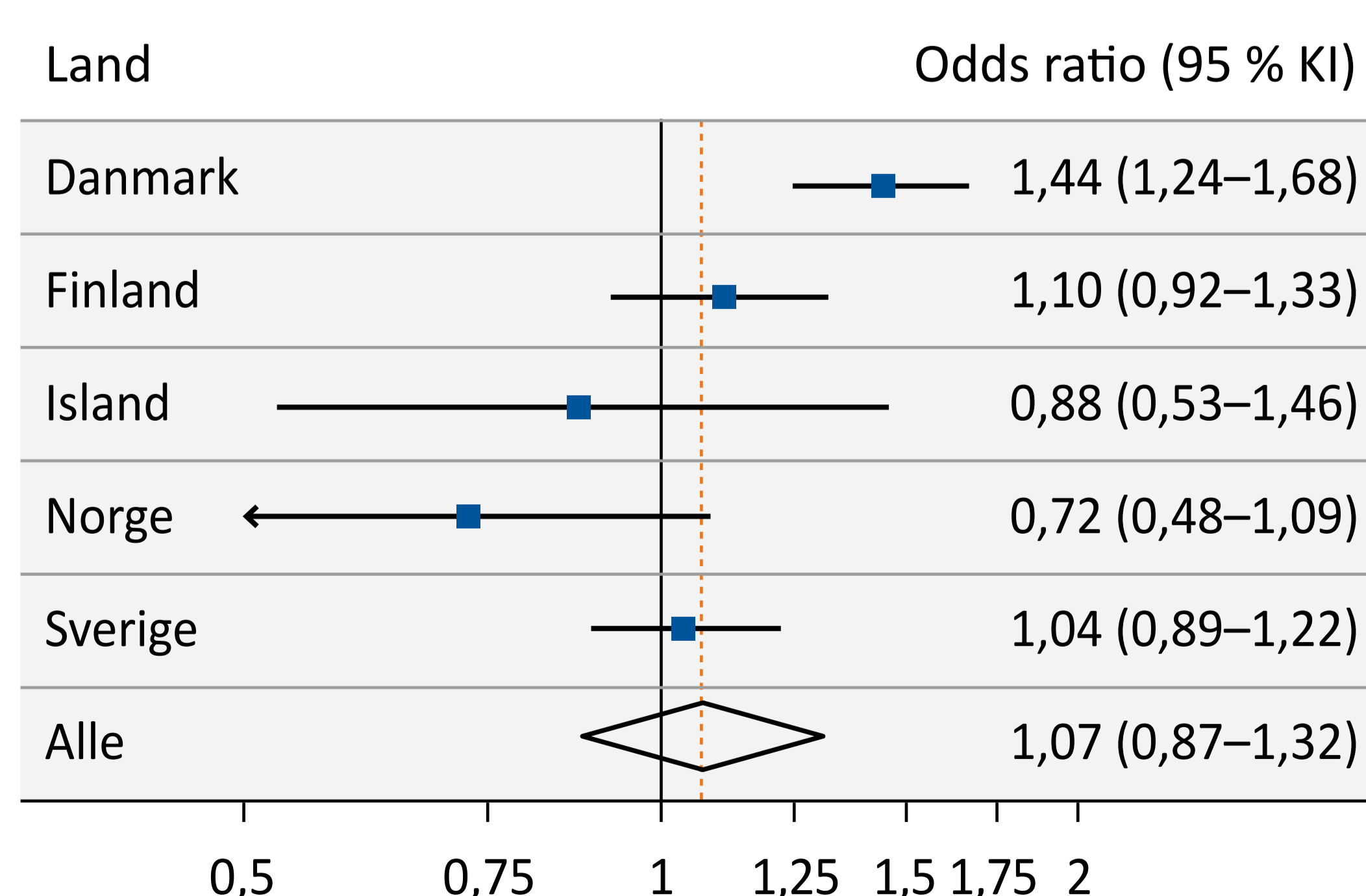
Kari Furu, Anders Engeland, Randi Selmer, Avdeling for legemiddelepidemiologi, Folkehelseinstituttet



Figur 1: Andel brukere av SSRI i svangerskapet (prosent)



Figur 2: Andel født med hjerte-karmisdannelser (per tusen)



Figur 3: Meta-analyse: SSRI og hjerte-karmisdannelser

Bakgrunn

For å studere effekt av legemiddeleksponering i svangerskapet er det behov for store studier. Alle de 5 nordiske land har reseptregistre og fødselsregistre som muliggjør store farmakoepidemiologiske studier av sjeldne eksponeringer og sjeldne utfall¹. I et nordisk forskningssamarbeid har man sammenstilt data fra de nasjonale reseptregistre og fødselsregistre for å studere effekt av SSRI-eksponering. Det har hittil resultert i 5 publikasjoner²⁻⁶. I enkelte tilfeller kan det være vanskelig å sammenstille individdata fra ulike land og ulike registre. Hensikten med denne siste studien er å presentere nye analyser basert på samme materiale som i artikkel 4, dvs studere SSRI og risiko for hjerte-karmisdannelser med ulik metodisk tilnærming: sammenligne analyser av et sammenslått datasett på individnivå med separate analyser for hvert enkelt land og en samlet meta-analyse⁷. SSRI = Selektive serotoninreopptakshemmere

Metode

Datasett med informasjon fra nordiske fødselsregistre og reseptregistre om fødsler og SSRI-eksponering basert på en tidligere publisert nordisk registerstudie⁴. Vi presenterer andel gravide kvinner som brukte ulike SSRI i Norge, Danmark, Sverige, Finland og Sverige og andel barn født med hjerte-karmisdannelser. Vi sammenlignet odds ratio (OR) for effekten av SSRI bruk i svangerskapet på kardiovaskulære misdannelser totalt.

Resultat

Over 2,3 millioner fødsler fra 5 nordiske land var inkludert: Danmark 867 430, Finland 609 345, Island 19 640, Norge 342 616 og Sverige 464 616 fødsler. Andel eksponert for SSRI i mors liv varierte fra 1,1 % i Finland til 5,2 % på Island, og valg av SSRI-substans varierte mellom landene (figur 1). Forekomsten av hjerte- karmisdannelser var lavest i Danmark og Norge med 0,9 % av fødslene (figur2). Danmark hadde statistisk signifikant høyere andel hjerte-karmisdannelser blant de eksponerte, men odds ratio var kun 1,44 (figur 3). Meta-analysen viste ingen signifikant forøket risiko for hjerte-karmisdannelser forbundet med SSRI.

Konklusjon

Denne store nordiske studien viser ingen økt risiko for hjerte-karmisdannelser etter bruk av SSRI. Å kombinere informasjon fra flere databaser og land er nyttig for å øke statistisk styrke og forbedre generaliserbarheten av resultater. Samlet meta-analyse ved hjelp av fixed effektmodeller gir generelt resultater som ligner på resultatene fra analyser av individbaserte data og kan være et alternativ når hver database inneholder tilstrekkelig antall eksponerte tilfeller. Hvis noen databaser ikke har eksponerte utfall er det likevel nødvendig å gjøre analyser på sammenstilte individdata.

¹ Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sørensen HT. The Nordic Countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic & Clinical Pharmacol & Toxicol* 2010;106:86-94

² Kieler H, Malm H, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012.

³ Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013;309:48-54.

⁴ Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.

⁵ Kieler H, Malm H, Artama M, et al. Use of antidepressants and association with elective termination of pregnancy: population based case-control study. *BJOG* 2015;122:1618-1624.

⁶ Zoega H, Kieler H, Norgaard M, Furu K, et al. Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS One* 2015;10:e0144474.

⁷ Selmer R, Haglund B, Furu K et al. Individual-based versus aggregate meta-analysis in multidatabase studies of pregnancy outcomes: The Nordic example of SSRI and venlafaxine in pregnancy. Submitted – under review.