

Fæðingarsaga kvenna með alvarlega liðbólgujúkdóma

Niðurstöður frá ICEBIO og Fæðingaskrá

Signý Rut Kristjánsdóttir¹

Póra Steingrímsdóttir^{1,2}

Gerður Gröndal^{3,4}

Ragnheiður I. Bjarnadóttir^{2,5}

Kristjana Einarsdóttir⁶

Björn Guðbjörnsson^{1,4} fyrir hönd ICEBIO*

Signý er læknanemi, Kristjana faraldsfræðingur, aðrir höfundar eru læknar.

¹Læknadeild Háskóli Íslands, ²kvennadeild, ³gigtardeild, ⁴Rannsóknarstofu í gigtarsjúkdómum, Landspítala, ⁵Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins, ⁶Miðstöð í lýðheilsuvísindum, Háskóla Íslands.

*ICEBIO-hópurinn: Arnór Víkingsson, Árni Jón Geirsson, Björn Guðbjörnsson, Björn Rúnar Lúðvíksson, Gerður Gröndal, Guðrún Björk Reynisdóttir, Gunnar Tómasson, Helgi Jónsson, Kristján Erlendsson, Kristján Steinsson, Ragnar Freyr Ingvarsson, Sigríður Valtýsdóttir, Þorvarður Jón Löve og Þórunn Jónsdóttir.

Fyrirspurnum svarar Björn Guðbjörnsson, bjorngu@landspitali.is

Inngangur

Iktsýki, sóragigt og hryggikt teljast til liðbólgujúkdóma og leggja ást gjarnan á konur á barneignaraldri. Þetta eru ónæmismiðlaðir sjúkdómar sem einkennast af langvarandi bólgu í liðum og í iktsýki er einnig sjálfsmótefnamyndun til staðar. Margt er enn óljóst varðandi tilurð þessara sjúkdóma, en nú er talið að bólguviðbráun TNF- α eigi stóran þátt í meingerð þeirra. Líftækniylf sem byggja á blokkun/hemlun TNF- α boðefnisins hafa reynst vel í mörgum bólgujúkdómum. TNF- α hemlar (TNFi) voru fyrst notaðir á Íslandi árið 1999 og eru nú fjórir mismunandi TNFi markaðsettir á Íslandi sem meðferð við alvarlegum liðbólgujúkdómum. Þessir TNFi eru infliximab, etanercept, adalimumab og golimumab. Auk þeirra hafa komið á markað líftækniylfjahliðstæður á síðustu misserum. Algengi sóragigtar og hryggiktar hérlandis er áþekkt, eða 0,14% og 0,13%, en sóragigt er tvöfalt algengari meðal kvenna en karla á meðan kynjahlutfallið er öfugt í hryggikt.^{1,2} Ekki er til íslensk rannsókn á algengi iktsýki en talið er að algengið hérlandis sé svipað og hjá nágrannaþjóðum, eða um 0,7%, og er iktsýki talin þrísvar sinnum algengari meðal kvenna en karla.³

Langvinnir sjúkdómar, eins og fyrrnefndir liðbólgujúkdómar, geta haft áhrif á hvernig konum vegnar á meðgöngu og eins haft bein áhrif á meðgöngulengd og fósturþroska.^{4,5} Þá eru ótalin hugsanleg áhrif lyfjameðferðar við þessum sjúkdómum.⁶ Vitað er að ónæmisbæling verður að eiga sér stað í líkama móður svo hún hafni ekki fóstroinu sem framandi vef. Talið er að TNF- α hafi

ÁGRIP

Inngangur

Mikilvægt er að leita frekari þekkingar á meðgöngu og fæðingu hjá konum með liðbólgujúkdóma. Staðan hérlandis er óþekkt og höfum við því samkeyrt ICEBIO og Fæðingaskrá Embættis landlæknis til að kanna hugsanleg áhrif alvarlegra liðbólgujúkdóma á meðgöngu og fæðingar íslenskra kvenna.

Efniviður og aðferðir

Skoðuð voru gagnlíkindahlutföll fyrir áhættu fyrirburafæðingar, keisaraskurðar, lágrar Apgar-einkunnar nýbura við 5 mínútur og lágrar fæðingarþyngdar, fyrir hvern sjúkdómshóp (iktsýki, sóragigt, hryggikt og óskilgreinda liðbólgu) miðað við viðmiðunarhópa. Meðgöngur og fæðingar eftir upphaf TNFi-hemlameðferðar (TNFi) voru bornar saman við fæðingar fyrir TNFi-meðferð og viðmiðunarhóp, með tilliti til sömu þátta.

Niðurstöður

Í lok árs 2016 voru 723 konur sem hafa fengið meðferð með TNFi skráðar í ICEBIO. Af þeim höfðu 412 fætt samtals 801 barn. Þar af fæddust 597 börn fyrir sjúkdómsgreiningu móður og 53 börn eftir að meðferð með TNFi hófst. Hlutfallsleg hættu á keisaraskurði meðal þessara kvenna var 1,47 (95% ÖB: 1,19-1,82; $p < 0,001$), hæst meðal kvenna með sóragigt, eða 2,06 (1,41-3,02; $p < 0,001$). Ekki mældist aukin hættu á fyrirburafæðingu eða lágrí Apgar-einkunn. Hættu á lágrí fæðingarþyngd var minni meðal kvenna með liðbólgujúkdóma, eða 0,37 (0,36-0,37; $p < 0,05$). Ekki fengust marktækar samanburðarniðurstöður fyrir fæðingar eftir að TNFi-meðferð hófst vegna fárra fæðinga ($n=53$).

Ályktun

Íslenskar konur með alvarlega liðbólgujúkdóma eru líklegri til að fæða með keisaraskurði en heilbrigður viðmiðunarhópur. Nýburum þeirra vegnar jafn vel og nýburum annarra kvenna. Ekki liggja fyrir næg gögn um fæðingar eftir upphaf TNFi-meðferðar til þess að hægt sé að álykta um áhrif TNFi á meðgöngu og fæðingar íslenskra kvenna með alvarlega liðbólgujúkdóma.

<https://doi.org/10.17992/ibl.2019.06.235>

ákveðna þýðingu á meðgöngu og er það bæði tjáð og framleitt í legslímhúð, fylgju og fóstroinu sjálfu. Bæling á TNF- α hefur verið talin nauðsynleg á eðlilegri meðgöngu en þó er þörf á TNF- α fyrir fyrstu atburði þungunar, það er hreiðrun og þróun fylgjunnar. Því er um að ræða einstaklega viðkvæmt jafnvægi.^{7,8}

Margar konur með iktsýki finna fyrir minni sjúkdómsvirkni á meðgöngu, en sjúkdómsvirknin eykst oftast í kjölfar fæðingar og sérstaklega meðan á brjóstagjöf stendur.⁹ Niðurstöður margra rannsókna hafa sýnt aukna hættu á fyrirburafæðingu, fósturmissi og lágrí fæðingarþyngd hjá konum með iktsýki sem fengið hafa TNFi meðferð, en svo virðist sem helsti áhættuþátturinn sé mikil sjúkdómsvirkni en ekki sjálf lyfjameðferðin.¹⁰ Engar rannsóknir

Tafla 1. ICD-10 greiningar sjúkdóma sem útilokuðu þátttöku kvenna sem heilbrigð viðmið og yfirlit um meðgöngusjúkdóma og fæðingarmáta sem leiðrétt var fyrir við útreikning á áhættuþáttum.

| Sjúkdómar sem útiloka þátttöku viðmiða | ICD-1 |
|---|---|
| Brátt hjartavöðvadreyp og langvinnir blóðþurrðarsjúkdómar | I21.0-9 , I25.2 |
| Hjartabilun | I11.0 , I13.0 , I13.2 , I42.0-9 , I50. , I51.7 |
| Útlægir æðasjúkdómar | I70.0-9 , I73.1-9 , I77.1 |
| Heilaæðasjúkdómar | H34.0 , I60.0-9 , G45.0 , G45.1 , G45.2 , G45.8 , G45.9 , R47.0 |
| Vitglöpp | F00.0 – F03. , G31.0-1 |
| Krónískir lungnasjúkdómar | I27.0 , I27.8 , I27.9 , I26.0 , J41.0-J47. |
| Gigtarsjúkdómar | M05.01-99 , M08.00-49 , M12.00-09 , M32.0-9 |
| Maga- og skeifugarnarsár/brátt ætisár | K25.0-K28.9 |
| Vægir lífrarsjúkdómar | K70.2 , K70.3 , K72.1 , K73. , K74. , K76.0 |
| Sykursýki (væg til miðlungs) | E10.00-16 , E10.9 , E11.00-16 , E11.9 , E12.10 , E12.11 , E13.00-16 , E13.9 , E14.00-16 , E14.9 |
| Sykursýki með krónískum vandamálum. | E10.20-8 , E11.20-81 , E12.20-81 , E13.20-81 , E14.20-81 |
| Helftarlömun eða þverlömun | G81.0-G83.9 , S14.70-78 |
| Nýrnasjúkdómar | N18. , N19. , Z49. , Z94.0 , Z99.2 |
| Krabbamein, þar með talið eitilfrumukrabbamein og hvítblæði | C00.0-C76.8 , C81.0-C96.9 |
| Lifrarsjúkdómar (miðlungs til alvarlegir) | I85. , K72. , K75.0 , K75.1 , K76.6 , K76.7 , I98. |
| Meinvörp krabbameins | C77.0-C80. , C97. |
| Eyðniveirusjúkdómar | B20.-B24. |
| Fyrirverandi háþrýstingur | O10.0 |
| Fyrirverandi sykursýki | O24.0-1 |
| Meðgöngusjúkdómar sem leiðrétt var fyrir | |
| Meðgönguháþrýstingur | O13 |
| Meðgöngueitrun | O14.0, O14.1, O14.9 |
| Burðarmálskrampi | O15.0, O15.1, O15.2 |
| Meðgöngusykursýki | O24.4, O24.9 |
| Mæðrahjálp vegna óeðlilegs fósturvaxtar | O36.0, O36.1, O36.2, O36.3, O36.4, O36.5, O36.6 |
| Fæðingarmáti sem leiðrétt var fyrir | |
| Sjálfkrafa leggangafæðing | O80.0, O80.1, O80.8, O80.9 |
| Áhaldafæðing | O81.0, O81.1, O81.2, O81.4, O81.5 |
| Keisaraskurður | O82.0, O82.1, O82.2 |

hafa áður verið gerðar hérlandis á því hvernig konum með alvarlega liðbólgu sjúkdóma vegnar á meðgöngu og hvort búast mætti við verri fæðingarútkomu hjá þessum konum miðað við hjá heilbrigðum konum.

Efni og aðferðir

Rannsóknin náði til allra kvenna á Íslandi sem fengið hafa meðferð með TNFi við iktsýki, sóragigt, hryggigt eða óskilgreindri liðbólgu, á árunum 1999 til 2016, og hafa eignast barn á árunum 1981-2017. Þessar konur voru fundnar með samkeyrslu á kennitölum úr ICEBIO-gagnagrunninum við Fæðingaskrá Embættis landlæknis.

ICEBIO (Icelandic Bioregistry of Biologic Treatment in Rheumatology) er rafræn sjúkraskrá sem inniheldur kerfisbundna skráningu yfir alla gigtarsjúklinga á líftæknilyfjum á Íslandi. Ítarlegar upplýsingar um sjúkdóm sjúklings eru skráðar af gigtar-

læknum í kerfið þegar ákveðið er að viðkomandi sjúklingur þurfi á líftæknilyfjameðferð að halda, og síðan árlega er meðferðarleyfi eru endurnýjuð.^{11,12} Eftirfarandi breytur fengust úr ICEBIO: kennitala, sjúkdómsgreining (iktsýki, hryggigt, sóragigt eða óskilgreind liðbólga), mánuður og ár sjúkdómsgreiningar, dagsetning fyrstu meðferðar með TNFi og hvaða TNFi varð fyrir valinu.

Í Fæðingaskrá er að finna allar fæðingar kvenna á Íslandi frá og með árinu 1972 en skráin er rafræn frá árinu 1981.¹³ Sóttar voru eftirfarandi breytur fyrir móður: aldur við fæðingu, hjúskaparstaða, þjóðerni, starf, búseta, aðrar sjúkdómsgreiningar og hvort móðir var frumbyrja eða fjölbyrja. Breytur sem safnað var úr Fæðingaskrá um barnið voru eftirfarandi: fæðingarmánuður og ár, kyn, þyngd og meðgöngulengd við fæðingu, fæðingarmáti, Apgar-einkunn eftir 5 mínútur, innlögn á vökudeild, sjúkdómsgreiningar barns ef við átti og hvort barnið dó á fyrstu viku og þá dánardagur. Meðgöngulengd var skráð samkvæmt ómun eða síðustu tíðablæðingum og fyrirburar því ekki fundnir út frá ICD-10

Tafla II. Bakgrunnsbreytur fyrir þýði og viðmið skipt upp eftir sjúkdómum. Fjöldi (%).

| | Iktsýki (n=361) | Viðmið iktsýki (n=1446) | Sóragigt (n=250) | Viðmið sóragigtar (n=1004) | Hryggigt (n=132) | Viðmið hryggigtar (n=532) | Óskilgreind liðbólga (n=58) | Viðmið óskilgr. liðbólgu (n=232) | Öll viðmið (n=3214) |
|----------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|------------------------|
| Aldur móður | | | | | | | | | |
| 16-20 ára | 19 (5,3) | 83 (5,7) | 20 (8,0) | 87 (8,7) | 7 (5,3) | 30 (5,6) | 4 (6,9) | 16 (6,9) | 216 (6,7) |
| 21-25 ára | 72 (19,9) | 305 (21,1) | 75 (30,0) | 286 (28,5) | 37 (28,0) | 118 (22,2) | 18 (31,0) | 62 (26,7) | 771 (24,0) |
| 26-30 ára | 114 (31,6) | 513 (35,5) | 81 (32,4) | 333 (33,2) | 39 (29,5) | 182 (34,2) | 21 (36,2) | 81 (34,9) | 1109 (34,5) |
| 31-35 ára | 107 (29,6) | 376 (26,0) | 47 (18,8) | 228 (22,7) | 28 (21,2) | 139 (26,1) | 8 (13,8) | 48 (20,7) | 791 (24,6) |
| 36-40 ára | 39 (10,8) | 150 (10,4) | 24 (9,6) | 67 (6,7) | 17 (12,9) | 58 (10,9) | 5 (8,6) | 21 (9,1) | 296 (9,2) |
| 41-47 ára | 10 (2,8) | 19 (1,3) | 3 (1,2) | 3 (0,3) | 4 (3,0) | 5 (0,9) | 2 (3,4) | 4 (1,7) | 31 (1,0) |
| Starf móður | | | | | | | | | |
| Í vinnu/námi | 346 (95,8) | 1410 (97,5) | 233 (93,2) | 968 (96,4) | 125 (94,7) | 500 (94,0) | 54 (93,1) | 223 (96,1) | 3101 (96,5) |
| Frumbyrja/fjölbyrja | | | | | | | | | |
| Frumbyrja | 119 (33,0) | 478 (33,1) | 92 (36,8) | 368 (36,7) | 49 (37,1) | 200 (37,6) | 21 (36,2) | 84 (36,2) | 1130 (35,2) |
| Fjölbyrja | 242 (67,0) | 968 (66,9) | 158 (63,2) | 636 (63,3) | 83 (62,9) | 332 (62,4) | 37 (63,8) | 148 (63,8) | 2084 (64,8) |
| Meðgöngulengd | | | | | | | | | |
| >40 vikur | 118 (32,7) | 490 (33,9) | 71 (28,4) | 303 (30,2) | 38 (28,8) | 180 (33,8) | 11 (19,0) | 67 (28,9) | 1040 (32,4) |
| 37-40 vikur | 220 (60,9) | 889 (61,5) | 172 (68,8) | 649 (64,6) | 87 (65,9) | 330 (62,0) | 44 (75,9) | 154 (66,4) | 2022 (62,9) |
| Fyrirburar (<37 vikur) | 23 (6,4) | 67 (4,6) | 7 (2,8) | 52 (5,2) | 7 (5,3) | 22 (4,1) | 3 (5,2) | 11 (4,7) | 152 (4,7) |
| Fæðingarmáti | | | | | | | | | |
| Sjálfkrafa leggangafæðing | 219 (60,7) | 904 (62,5) | 135 (54,0) | 678 (67,5) | 80 (60,6) | 359 (67,5) | 39 (67,2) | 164 (70,7) | 2105 (65,5) |
| Áhaldafæðing | 25 (6,9) | 100 (6,9) | 17 (6,8) | 65 (6,5) | 6 (4,5) | 47 (8,8) | 3 (5,2) | 17 (7,3) | 229 (7,1) |
| Keisaraskurður | 66 (18,3) | 212 (14,7) | 59 (23,6) | 133 (13,2) | 31 (23,5) | 78 (14,7) | 13 (22,4) | 37 (15,9) | 460 (14,3) |
| Valkeisari* | 31 (47,0) | 100 (47,2) | 23 (39,0) | 60 (45,1) | 15 (48,4) | 28 (35,9) | 9 (69,2) | 16 (43,2) | 204 (44,3) |
| Bráðakeisari* | 35 (53,0) | 112 (52,8) | 36 (61,1) | 73 (54,9) | 16 (51,6) | 49 (62,8) | 4 (40,8) | 21 (56,8) | 255 (55,4) |
| Ekki skráð | 51 (14,1) | 230 (15,9) | 39 (15,6) | 128 (12,8) | 15 (11,4) | 48 (9,0) | 3 (5,2) | 14 (6,0) | 420 (13,1) |
| Framköllun fæðingar | 42 (11,6) | 137 (9,5) | 39 (15,6) | 109 (10,9) | 19 (14,4) | 62 (11,7) | 9 (15,5) | 31 (13,4) | 339 (10,5) |
| Lág Apgar-einkunn | | | | | | | | | |
| Apgar 5 mín <7 | 8 (2,2) | 32 (2,2) | 5 (2,0) | 25 (2,5) | 4 (3,0) | 15 (2,8) | 2 (3,4) | 5 (2,2) | 77 (2,4) |
| Fæðingarþyngd | | | | | | | | | |
| Lág (<2500g) | 16 (4,4) | 57 (3,9) | 3 (1,2) | 45 (4,5) | 9 (6,8) | 26 (4,9) | 2 (3,4) | 9 (3,9) | 137 (4,3) |
| 2500-4000g | 276 (76,5) | 1037 (71,7) | 180 (72,0) | 717 (71,4) | 90 (68,2) | 366 (68,8) | 47 (81,0) | 167 (72,0) | 2287 (71,2) |
| Há (>4000g) | 69 (19,1) | 352 (24,3) | 67 (26,8) | 242 (24,1) | 33 (25,0) | 140 (26,3) | 9 (15,6) | 56 (24,1) | 790 (24,6) |

* Tölur í sviga vísa til hlutfalls af keisaraskurðum.

greiningu. Hvert fætt barn var talið sem ein fæðing, það er ef kona fæddi tvisvar, eða tvíbura, var hún talin tvisvar þegar breytur um sjúkdóma voru skoðaðar.

Til viðmiðunar við konurnar úr ICEBIO var fenginn viðmiðunarhópur frá Fæðingaskrá. Fyrir hverja fæðingu konu með alvarlegan liðbólgu sjúkdóm voru fundnar, með slembivali, fjórar fæðingar heilbrigðra kvenna sem paraðar voru eftir aldri móður við fæðingu (\pm 5 ár) og hvort móðirin var frumbyrja eða fjölbyrja. Heilbrigðar konur voru skilgreindar sem konur sem ekki höfðu skráða langvinna sjúkdóma í Fæðingaskrá (tafla I). Viðmiðunar-fæðingarnar áttu sér stað á svipuðum árstíma og fæðing konunnar með alvarlegan liðbólgu sjúkdóm.

Við úrvinnslu gagna var notað tölfræðiforritið „R“. Notuð var lögistísk aðhvarfsgreining til að reikna gagnlíkindahlutföll fyrir

hættu á fyrirburafæðingu, keisaraskurði, lágri Apgar-einkunn eftir 5 mínútur og lágri fæðingarþyngd. Fyrirburafæðing var skilgreind sem fæðing fyrir 37 vikna meðgöngulengd. Notuð var meðgöngulengd reiknuð út frá ómskoðun, en í þeim tilvikum þar sem þær upplýsingar lágu ekki fyrir var notuð meðgöngulengd reiknuð út frá síðustu tíðablæðingum. Til keisaraskurða voru taldir bæði valkeisaraskurðir (O82.0) og bráðakeisaraskurðir (O82.1). Lág Apgar-einkunn var skilgreind sem undir 7 við 5 mínútur, en Apgar-einkunn er gefin af ljósmóður eða lækni á fæðingarstofunni og er reiknuð út frá 5 klínískum þáttum sem hver um sig gefur 0-2 stig. Þessir 5 þættir eru hjartsláttur, öndun, vöðvaspenna, svar við ertingu og litarháttur. Lág fæðingarþyngd var skilgreind sem þyngd undir 2500 g við fæðingu. Ávallt var reiknað líkindahlutfall fyrir allar fæðingar rannsóknarhópsins í heild samanborið við

Tafla III. Gagnlíkindahlutföll fyrir áhættu á fyrirburafæðingu, keisaraskurði, lágrí Apgar-einkunn við 5 mínútur og lágrí fæðingarþyngd, meðal kvenna með liðbólgujúkdóma í samanburði við heilbrigð viðmið.

| | Fyrirburafæðing | Keisaraskurður | Lág Apgar-einkunn | Lág fæðingarþyngd |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) |
| Allar fæðingarnar | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 1,06 (0,73-1,54) | 1,64 (1,34-2,01) | 0,99 (0,60-1,65) | 0,87 (0,57-1,31) |
| Leiðrétt | 0,86 (0,58-1,27) | 1,47 (1,19-1,82) | 0,78 (0,44-1,37) | 0,365 (0,363-0,368) |
| Iktsýki | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 1,46 (0,87-2,46) | 1,32 (0,97-1,80) | 1,00 (0,48-2,19) | 1,15 (0,63-2,10) |
| Leiðrétt | 1,11 (0,58-2,13) | 1,12 (0,80-1,57) | 0,70 (0,29-1,71) | 0,33 (0,05-2,34) |
| Sóragigt | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 0,52 (0,23-1,17) | 2,12 (1,48-3,04) | 0,80 (0,30-2,11) | 0,26 (0,08-0,84) |
| Leiðrétt | 0,57 (0,23-1,42) | 2,06 (1,41-3,02) | 0,91 (0,32-2,56) | 0,19 (0,04-0,86) |
| Hryggigt | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 1,31 (0,54-3,18) | 1,83 (1,13-2,96) | 1,11 (0,35-3,52) | 1,44 (0,65-3,21) |
| Leiðrétt | 1,05 (0,34-3,31) | 1,65 (0,99-2,77) | 0,69 (0,19-2,52) | 0,87 (0,20-3,82) |
| Óskilgreind liðbólga | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 1,12 (0,26-4,84) | 1,56 (0,75-3,25) | 1,62 (0,31-8,58) | 0,88 (0,18-4,30) |
| Leiðrétt | 0,88 (0,14-5,60) | 1,24 (0,54-2,84) | - | - |

viðmiðunarhópin, en einnig fyrir hvern sjúkdómshóp fyrir sig á móti viðeigandi viðmiðum (iktsýki, sóragigt, hryggigt eða óskilgreindar liðbólgu). Leiðrétt var fyrir meðgöngusjúkdómum (tafla I miðhluti) og stöðluðum bakgrunnsbreytum (starf, búseta, hjúskapur og þjóðerni) (tafla II). Þar sem viðmiðin voru þöruð á frumbyrju/fjölbyrju og aldur, þurfti ekki að leiðrétta fyrir þeim þáttum við gagnaúrvinnsluna. Einnig var leiðrétt fyrir með-

göngulengd þegar reiknað var gagnlíkindahlutfall fyrir keisarskurð, lága fæðingarþyngd og lága Apgar-einkunn en í því síðastnefnda var auk þess leiðrétt fyrir fæðingarmáta (leggangafæðing, áhaldafæðing, keisaraskurður). Notað var 95% öryggisbil (ÖB) og marktækni skilgreind sem $p < 0,05$.

Við úrvinnslu gagna var skoðaður fjöldi fæðinga bæði fyrir og eftir sjúkdómsgreiningu sem og eftir upphaf meðferðar með TNF-

Tafla IV. Fjöldi og hlutföll val- og bráðakeisaraskurða eftir sjúkdómstímabili meðranna, það er fyrir sjúkdómsgreiningu, eftir greiningu en áður en TNFi-lyfjameðferð og eftir að TNFi-meðferð hófst. Fjöldi (%).

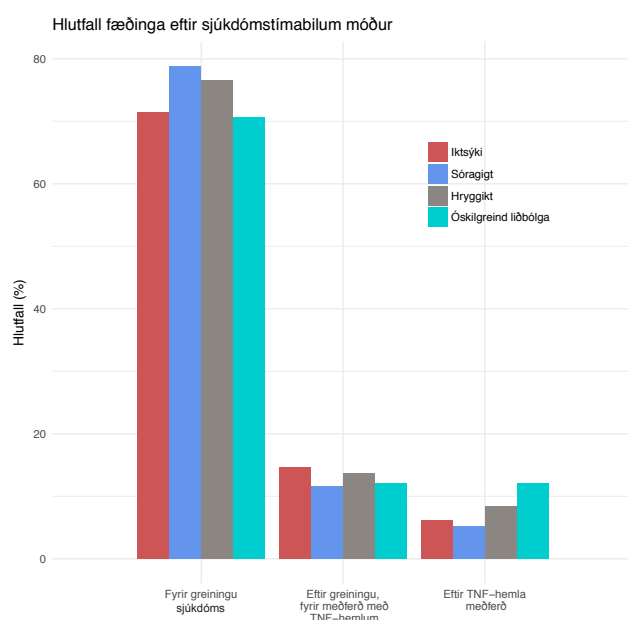
| | Allar gigtarfæðingar (n=801) | Iktsýki (n=361) | Sóragigt (n=250) | Hryggigt (n=132) | Óskilgreind liðbólga (n=58) |
|--|------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
| Fyrir greiningu sjúkdóms | | | | | |
| Allir keisarar (%allra fæðinga) | 109 (18,3) | 42 (16,3) | 41 (20,8) | 18 (17,8) | 8 (19,5) |
| Valkeisarar | 49 (45,0) | 20 (47,6) | 16 (39,0) | 8 (44,4) | 5 (62,5) |
| Bráðakeisarar | 60 (55,0) | 22 (52,4) | 25 (61,0) | 10 (55,6) | 3 (37,5) |
| Eftir greiningu sjúkdóms, fyrir TNFi-lyfjameðferð | | | | | |
| Allir keisarar (%allra fæðinga) | 29 (27,1) | 10 (18,9) | 9 (31,0) | 8 (44,4) | 2 (28,6) |
| Valkeisarar | 14 (48,3) | 5 (50,0) | 3 (33,3) | 4 (50,0) | 2 (100) |
| Bráðakeisarar | 15 (51,7) | 5 (50,0) | 6 (66,7) | 4 (50,0) | 0 (0) |
| Eftir upphaf TNFi-lyfjameðferðar | | | | | |
| Allir keisarar (%allra fæðinga) | 19 (35,8) | 9 (40,9) | 4 (30,8) | 4 (36,4) | 2 (28,6) |
| Valkeisarar | 10 (52,6) | 4 (44,4) | 2 (50,0) | 3 (75,0) | 1 (50,0) |
| Bráðakeisarar | 9 (47,4) | 5 (55,6) | 2 (50,0) | 1 (25,0) | 1 (50,0) |

Tafla V. Meðgöngulengd, fæðingarmáti, lág Apgar-einkunn og fæðingarþyngd þeirra 53 sem áttu sér stað fæðinga eftir að TNFi-lyfjagjöf var hafin í samanburði við heilbrigð viðmið og fæðingar þeirra kvenna sem voru óútsettar fyrir TNFi. Fjöldi (%)

| | Aðrar giftfæðingar (n=748) | Fæðingar eftir upphaf TNFi-lyfjameðferðar | | | | | Viðmið TNFi- fæðinga (n=194) |
|---------------------------|-------------------------------|---|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | Allar fæðingar (n=53) | Iktsýki (n=22) | Sóragigt (n=13) | Hryggigt (n=11) | Óskilgreind liðbólga (n=7) | |
| Frumbyrja/fjölbyrja | | | | | | | |
| Frumbyrja | 254 (34,0) | 27 (50,9) | 14 (63,6) | 4 (30,8) | 6 (54,5) | 3 (42,9) | 110 (56,7) |
| Fjölbyrja | 494 (66,0) | 26 (49,1) | 8 (36,4) | 9 (69,2) | 5 (45,5) | 4 (57,1) | 84 (43,3) |
| Meðgöngulengd | | | | | | | |
| >40 vikur | 233 (31,1) | 5 (9,4) | 2 (9,1) | 1 (7,7) | 1 (9,1) | 1 (14,3) | 41 (21,1) |
| 37–40 vikur | 481 (64,3) | 42 (79,2) | 15 (68,2) | 12 (92,3) | 10 (90,9) | 5 (71,4) | 141 (72,7) |
| Fyrirburar (<37 vikur) | 34 (4,5) | 6 (11,3) | 5 (22,7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14,3) | 12 (6,2) |
| Fæðingarmáti | | | | | | | |
| Sjálfkrafa leggangafæðing | 441 (59,0) | 32 (60,4) | 12 (54,5) | 8 (61,5) | 7 (63,6) | 5 (71,4) | 132 (68,0) |
| Áhaldafæðing | 49 (6,6) | 2 (3,8) | 1 (4,5) | 1 (7,7) | 0 (0) | 0 (0) | 26 (13,4) |
| Keisaraskurður | 150 (20,1) | 19 (35,8) | 9 (40,9) | 4 (30,8) | 4 (36,4) | 2 (28,6) | 36 (18,6) |
| Valkeisari* | 68 (45,3) | 10 (52,6) | 4 (44,4) | 2 (50,0) | 3 (75,0) | 1 (50,0) | 14 (38,9) |
| Bráðakeisari* | 82 (54,7) | 9 (47,4) | 5 (55,6) | 2 (50,0) | 1 (25,0) | 1 (50,0) | 22 (61,1) |
| Ekki skráð | 108 (14,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Framköllun fæðingar | 86 (11,5) | 23 (43,4) | 8 (36,4) | 7 (53,8) | 6 (54,5) | 2 (28,6) | 48 (24,7) |
| Lág Apgar einkunn | | | | | | | |
| Apgar 5 mín <7 | 16 (2,1) | 3 (5,7) | 1 (4,5) | 2 (15,4) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,6) |
| Fæðingarþyngd | | | | | | | |
| Lág (<2500g) | 24 (3,2) | 6 (11,3) | 4 (18,2) | 0 (0) | 1 (9,1) | 1 (14,3) | 10 (5,2) |
| 2500–4000g | 550 (73,5) | 43 (81,1) | 15 (68,2) | 13 (100) | 9 (81,8) | 6 (85,7) | 152 (78,4) |
| Há (>4000g) | 174 (23,3) | 4 (7,5) | 3 (13,6) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) | 32 (16,5) |

* Tölur í sviga vísa til hlutfalls af keisaraskurðum.

-a hemlum. Fæðingar sem urðu eftir að meðferð með TNFi-lyfjum hófst voru skoðaðar sérstaklega og gagnlíkindahlutföll reiknuð



Mynd 1. Hlutföll fæðinga innan hvers sjúkdómshóps eftir tímabilum í sjúkdómshöfðum, það er fyrir sjúkdómshöfðum, eftir greiningu en fyrir lyfjameðferð með TNFi og eftir upphaf TNFi-lyfjameðferðar.

með sömu aðferð og fyrir allar fæðingarnar. Að auki var gerður samanburður á fæðingum fyrir og eftir TNFi-meðferð. Í þessum lið rannsóknarinnar var ekki unnt að skoða gagnlíkindahlutföll fyrir hvern sjúkdómshóp fyrir sig vegna smáðar hópanna.

Rannsóknaráætlunin var samþykkt af Vísindasiðanefnd og Persónuvernd (VSNb2017010056/03.01).

Niðurstöður

Í lok árs 2016 voru 1146 sjúklingar skráðir í ICEBIO og af þeim voru 723 konur. Þar af voru þrjár konur með rauða úlfa og voru þær útilokaðar frá frekari þátttöku í rannsókninni. Eftir samkeyrslu við Fæðingaskrá reyndust 412 konur (57,0%) hafa fætt samtals 801 barn á tímabilinu frá 1981 til loka ársins 2017. Flestar konurnar höfðu iktsýki, eða 195, og fæddu þær 361 barn, 123 konur höfðu sóragigt og fæddu þær 250 börn og 60 konur höfðu hryggigt og fæddu þær 132 börn, en 34 konur höfðu skráða óskilgreinda liðbólgu og fæddu þær 58 börn. Af þessu 801 barni voru 9 tvíburafæðingar og ein þríburafæðing. Konurnar voru fæddar á árunum 1940-1996 en flestar þeirra voru fæddar á árunum 1960-1969, sjá nánar lýðtölfræðilegar upplýsingar í töflu II.

Algengast var að mæðurnar væru á aldrinum 26-30 ára við fæðingu barns í öllum sjúkdómshópum og viðmiðum en næstalgengasta aldursbilið var 21-25 ára hjá öllum nema hjá mæðr-

Tafla VI. Gagnlíkindahlutföll fyrir áhættu á fyrirburafæðingu, keisaraskurði, lágrí Apgar-einkunn og lágrí fæðingarþyngd meðal nýbura kvenna sem voru útsettar fyrir TNFi-lyfjum fyrir fæðingu í samanburði við fæðingar þeirra sem voru óútsettar fyrir TNFi og viðmiðunarhóp.

| | Fyrirburafæðing | Keisaraskurður | Lág Apgar-einkunn | Lág fæðingarþyngd |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) | Gagnlíkindahlutfall (95% öryggisbil) |
| Samanbórið við gigtæðingar | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 2,68 (1,07-6,70) | 2,23 (1,24-4,02) | 2,75 (0,77-9,74) | 3,85 (1,50-9,88) |
| Leiðrétt | 1,43 (0,50-4,08) | 1,19 (0,61-2,34) | 2,21 (0,48-10,22) | 2,67 (0,52-9,89) |
| Samanbórið við TNFi viðmið | | | | |
| Viðmið | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Óleiðrétt | 1,94 (0,69-5,43) | 2,45 (1,26-4,78) | 2,27 (0,52-9,81) | 2,35 (0,81-6,79) |
| Leiðrétt | 4,07 (1,03-16,18) | 1,85 (0,76-4,52) | 1,52 (0,24-9,38) | 3,20 (0,04-275,56) |

um með iktsýki (tafla II). Af mæðrum með iktsýki voru 29,6% á aldrinum 31-35 ára en 19,9% á aldrinum 21-25 ára. Yfir 93% kvennanna voru í vinnu eða námi, í öllum sjúkdómahópum sem og í viðmiðunarhópnum. Hæsta hlutfallið í flokknum öryrki/lífeyrisþegi/atvinnulaus var meðal kvenna með óskilgreinda liðbólgu (6,1%). Yfir 98% af konunum með alvarlega liðbólgu sjúkdóma voru íslenskar en 3-5% af viðmiðunum voru af erlendum uppruna. Þá bjó meirihluti kvennanna með alvarlega liðbólgu á höfuðborgarsvæðinu (63-72%) en hlutfall viðmiða sem bjó á landsbyggðinni var heldur hærra en rannsóknarhópsins (41-45%). Um 55-65% kvennanna í rannsóknarþýðinu voru giftar eða í staðfestri sambúð en það hlutfall var 50-62% í viðmiðunarhópnum.

Flestar fæðingar í rannsóknarhópnum urðu áður en sjúkdómsgreining móður var staðfest (n=597) en fáar eftir að meðferð með TNFi hófst (n=53). Ekki fundust upplýsingar um greiningarár 22 mæðra sem fæddu 44 börn. Á mynd 1 sést hlutfallsleg dreifing fæðinganna á hverju tímabili í sjúkdómssögu mæðranna, það er fyrir sjúkdómsgreiningu, eftir greiningu en fyrir upphaf meðferðar með TNFi og eftir upphaf TNFi-meðferðar. Hæsta hlutfall fæðinga fyrir sjúkdómsgreiningu var hjá konum með sóragigt (78,8%) og jafnframt voru þær með lægsta hlutfall fæðinga eftir að meðferð með TNFi hófst (5,2%). Hæsta tíðni eftir TNFi-lyfjagjöf var meðal kvenna með hryggigt (8,3%) og hjá konunum með óskilgreindan liðbólgu sjúkdóm (12,1%).

Algengasti TNFi sem konurnar byrjuðu á reyndist vera infliximab eða líftæknilýfjahliðstæður þess (n=249), en næstalgengastur var etanercept (n=103) síðan adalimumab (n=83) og loks golimumab (n=42).

Meðgöngulengd og fyrirburafæðingar

Af öllum meðgöngum rannsóknarhópsins voru 761 (95,0%) sem náðu fullri meðgöngu og 238 (29,7%) sem gengu fram yfir 40 vikur. Hæst var hlutfall meðgangna lengri en 40 vikur meðal kvenna með iktsýki (32,7%) en lægsta hlutfallið meðal kvenna með óskilgreinda liðbólgu (19,0%). Fæðing var framkölluð í 109 (13,6%) tilfellum í rannsóknarhópnum og var hæsta hlutfallið meðal kvenna með sóragigt (15,6%). Af framkölluðum fæðingum voru 18 fyrirburafæðingar.

Í heildina voru 40 nýburar sem fæddust fyrir 37 meðgönguvikur og töldust því fyrirburar. Af þeim voru mæður 23 barna með iktsýki, 7 með sóragigt, 7 með hryggigt og þrjár með óskilgreinda liðbólgu. Hlutfall fyrirburafæðinga var því 5,0% og var hlutfallið hæst meðal kvenna með iktsýki (6,4%) en lægst meðal kvenna með sóragigt (2,8%) (tafla II). Engin marktæk áhættuaukning var á fyrirburafæðingu meðal kvenna með alvarlega liðbólgu sjúkdóma borið saman við viðmiðunarhópinn, hvorki þegar horft var á fæðingarnar sem einn hóp eða skipt upp eftir sjúkdómum móður (tafla III).

Keisaraskurðir

Af því 801 barni sem rannsóknin náði til fæddust 169 með keisaraskurði, sem er 21,1%. Þar af voru 78 valkeisaraskurðir (O82.0) og 91 bráðakeisaraskurðir (O82.1). Meðal valkeisaranna voru 36 (46,2%) með sögu um fyrri keisara en 19 (24,4%) voru hjá frumbyrjum. Hins vegar höfðu 23 (25,3%) bráðakeisaranna sögu um fyrri keisara og 48 (52,7%) voru hjá frumbyrjum. Þá urðu 25 (14,8%) bráðakeisaraskurðir eftir framköllun fæðingar. Innan hvers sjúkdómshóps voru flestir keisaraskurðir gerðir hjá konum með sóragigt og hryggigt (23,6% og 23,5%) en fæstir hjá konum með iktsýki (18,3%) (tafla II). Hlutfall keisaraskurða var hæst eftir að meðferð með TNFi-lyfjum hófst en lægst fyrir sjúkdómsgreiningu móður (tafla IV). Eins var hlutfall valkeisaraskurða hæst eftir að meðferð með TNFi-lyfjum hófst en lægst fyrir sjúkdómsgreiningu móður. Þegar allar fæðingarnar í þýðinu voru bornar saman við viðmið var 47% aukin áhætta á keisaraskurði meðal kvennanna með liðbólgu sjúkdóma (95% ÖB: 1,19-1,82; p<0,001). Ef fæðingarnar voru skoðaðar út frá hverjum sjúkdómshópi voru fæðingar kvenna með sóragigt eini hópurinn með marktækt meiri áhættu (2,06; 95% ÖB: 1,41-3,02; p<0,001) á keisaraskurði (tafla III).

Apgar-einkunn

Alls höfðu 19 börn af því 801 sem fæddist lága Apgar-einkunn (<7) við 5 mínútur og var hæsta hlutfallið meðal kvenna með óskilgreinda liðbólgu (3,4%). Þrjú (15,8%) börn fengu lága Apgar-einkunn við 5 mínútur eftir framköllun fæðingar. Ekki reyndist vera marktæk áhættuaukning á lágrí Apgar-einkunn við 5 mínútur meðal nýbura kvenna með alvarlega liðbólgu sjúkdóma

þegar rannsóknarhópurinn var skoðaður í heild (0,78; 95% ÖB: 0,44-1,37; $p>0,5$) (tafla III).

Fæðingarþyngd

Börn með lága fæðingarþyngd (<2500g) í rannsóknarþýðinu voru 30 (3,7%) og voru 22 þeirra fyrirburar. Fimm (16,7%) þeirra fæddust eftir framköllun fæðingar. Hæst var tíðni lágrar fæðingarþyngdar meðal kvenna með hryggikt (6,8%) en þar á eftir komu konur með iktsýki (4,4%). Börn með háa fæðingarþyngd (>4000g) voru hins vegar 178 (22,2%) og var hæsta tíðnin meðal kvenna með sóragigt (26,8%) en næsthæst hjá konum með hryggikt (25%). Marktækt minni hætta var á lágrri fæðingarþyngd meðal kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma í samanburði við viðmið (0,37; 95% ÖB: 0,36-0,37 $p<0,05$). Mæður með sóragigt voru þó eini sjúkdómshópurinn sem hafði marktækt minni hætta á lágrri fæðingarþyngd (0,19; 95% ÖB: 0,04-0,86; $p<0,05$) (tafla III).

Fæðingar eftir upphaf meðferðar með TNFi

Fimmtíu og þrjár fæðingar (6,6%) áttu sér stað eftir að móðir hóf TNFi-lyfjameðferð (tafla V) og þurfti að framkalla 23 (43,4%) þeirra. Af þeim voru tvær fæðingar þar sem móðir hóf lyfjameðferð á meðgöngunni.

Sex fæðingar voru fyrirburafæðingar og af þeim voru fimm mæður með iktsýki. Ein fyrirburafæðing varð í kjölfar framköllun fæðingar. Hlutfall fyrirburafæðinga var herra eftir að móðir hóf meðferð með TNFi en áður en þær hófu TNFi-meðferð en náði ekki marktækismörkum ($p>0,05$). Í samanburði við heilbrigða viðmiðunarhópinn var fjórföld hætta á fyrirburafæðingu hjá þessum konum (4,07; 95% ÖB: 1,03-16,18, $p=0,05$).

Keisaraskurðir voru 19 (35,8%), sem er hærri tíðni en við fæðingar í rannsóknarhópnum fyrir TNFi-meðferð (20,1%) og hjá heilbrigðum viðmiðum (18,6%). Sjö keisaranna (36,8%) höfðu sögu um fyrri keisara. Hlutfall nýbura með lága Apgar-einkunn eftir að móðir hóf TNFi-lyfjagjöf reyndist einnig herra en meðal þeirra nýbura sem fæddust fyrir TNFi-lyfjagjöf. Sex börn fæddust með lága fæðingarþyngd (11,3%), sem er sömuleiðis herra hlutfall en í samanburðarhópnum. Þetta náði þó ekki marktæknimörkum (tafla VI).

Umraður

Með þessari rannsókn hafa fengist nokkuð ítarlegar upplýsingar um fæðingasögu kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma á Íslandi. Helstu niðurstöður sýna að fyrirburafæðingar meðal þessara kvenna eru fátíðari hér á landi en erlendis og ekki reyndist áhættuaukning á fyrirburafæðingu. Hins vegar er algengara að konur með alvarlega liðbólusjúkdóma fæði með keisaraskurði og er tíðni valkeisaraskurða hærri en bráðakeisaraskurða í þeim samanburði. Meðal nýbura þessara kvenna eru ekki fleiri léttburar og nýburar þeirra eru ekki verr á sig komnir við 5 mínútna aldur en aðrir nýburar. Þá eru hlutföll valkeisaraskurða meðal kvenna sem hafa fengið meðferð með TNFi nokkru hærri en í samanburðarhópnum. Ennfremur eru ákveðnar vísbendingar um

að nýburar þessara kvenna fæðist oftast fyrir settan dag og séu með lægri fæðingarþyngd.

Rúmlega helmingur kvennanna í ICEBIO hafa eignast barn, sem verður að teljast heldur hátt hlutfall í ljósi þess að um konur með alvarlegan langvinnan sjúkdóm er að ræða. Þekkt er að konur með liðbólusjúkdóma eigi færri börn en viðmið og eigi erfiðara með að verða þungaðar.^{14,15} Samkvæmt nýjustu tölum Hagstofu Íslands frá árinu 2017 fæðir hver kona á Íslandi að meðaltali 1,71 barn á lífsleiðinni, en þessi tala, sem kölluð er fæðingatala, hefur lækkað hratt á undanförunum árum.¹⁶ Í okkar gagnasafni var fæðingatalan 1,1 barn á konu í ICEBIO, en ekki eru allar konurnar komnar úr barneign, sem gæti skekkt niðurstöðurnar. Rannsaka mætti betur annars vegar þær konur sem skráðar eru í ICEBIO sem hafa ekki eignast barn, og hins vegar hvernig þessum konum hefur gengið að verða þungaðar og hver sé tíðni fósturláta meðal kvenna með liðbólusjúkdóma á Íslandi.

Flestar konurnar í þýðinu höfðu iktsýki, næstflestar sóragigt og þar á eftir hryggikt, sem er í samræmi við algengi þessara sjúkdóma.^{1,2,17} Í rannsókninni eru konur sem fæddar eru á löngu tímabili. Ýmsar nýjungar hafa komið til bæði í meðferð og greiningu þessara sjúkdóma á undanförunum árum og gefur því auga leið að kona sem greindist með liðbólusjúkdóm 1970 bjó ekki við sömu úrræði og kona sem greindist 2016. Nú er til að mynda lagt kapp á að greina þessa sjúkdóma sem fyrst og hefja strax meðferð með það að markmiði að komast í sjúkdómshlé og koma þannig í veg fyrir liðskemmdir og fylgikvilla langvinnrar bólgu.^{18,19} Dreifingu fæðinga eftir sjúkdómstímabilum móður má að einhverju leyti skýra með því að margar þessara kvenna fengu staðfesta greiningu á liðbólusjúkdómi er þær voru komnar af barn- eignaraldri. Eins voru margar konur komnar úr barneign þegar þær hófu meðferð með TNFi-lyfjum sökum þess hve tiltölulega nýlega líftækniyfin komu á markað. Þó þyrfti að skoða betur sjúkdómsvirkni þessara kvenna eftir greiningu og athuga hvaða ástæður liggja að baki svo fáum fæðingum eftir sjúkdómshleiningu gigtarsjúkdómsins og eftir að meðferð með TNFi var hafin.

Aldur mæðra við fæðingu var normaldreifður í öllum sjúkdómahópum en þó virðist aldursdreifing kvenna með iktsýki vera hliðruð til hægri um fimm ár miðað við hina sjúkdómanna. Ýmsar ástæður gætu legið þar að baki sem vert væri að skoða nánar. Þrátt fyrir alvarlega liðbólusjúkdóma reyndust 93% kvennanna í vinnu eða námi. Mögulega er það vegna árangurs af meðferðinni. Hæsta tíðni örorku/lífeyrisþega/atvinnuleysis er að finna meðal kvenna með hryggikt, sem gæti mögulega skýrst af meiri sjúkdómshleiningu eða þá að einkenni sjúkdómsins hafi meira hamlandi áhrif á starfsgetu þessara kvenna en hinna sjúkdómanna.

Fyrirburafæðingar hér á landi meðal kvenna með iktsýki var 6,4% og 5,3% meðal kvenna með hryggikt en áhættan reyndist ekki marktækt hærri en í heilbrigðum viðmiðunarhópum. Þessi tíðni er nokkru lægri en sást í rannsóknnum frá Svíþjóð og Danmörku en þar reyndist tíðni fæðinga á meðgönguvikum 32-36 vera um 8-9% og áhættuaukningin var 44-92%.^{17,20} Hins vegar sýnir lítil rannsókn á iktsýki frá Bandaríkjunum 28% fyrirburafæðingar og var marktæk tenging milli fyrirburafæðingar og stöðvunar á gigtarlyfjameðferðinni.²¹ Hér ber að nefna að þessar rannsóknir tóku einungis til kvenna með greindan liðbólusjúk-

dóm. Norsk rannsókn sem tók til allra sjúkdómanna sýndi 12,5% fyrirburafæðingatiðni og reyndist þar 85% marktækt meiri hætta á fyrirburafæðingu meðal kvenna með greindan liðbólusjúkdóm í samanburði við viðmið, en enginn munur var hjá konum fyrir sjúkdómsgreiningu.²² Engar rannsóknir fundust á tíðni fyrirburafæðinga meðal kvenna með sóragigt, en þær reyndust vera tæplega 3% hér á landi. Einungis ein fyrirburafæðing varð í kjölfar framköllunar fæðingar og átti hún sér stað eftir upphaf meðferðar með TNF- α -hemli. Hins vegar fundust ekki upplýsingar um upphaf 64 fæðinga í rannsóknarhópnum. Af þessu er ljóst að tíðni fyrirburafæðinga meðal kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma hérlandis er töluvert lægri en sést erlendis.

Tíðni keisaraskurða meðal kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma reyndist vera 21% og var marktækt hærri en meðal viðmiða. Þó verður að taka fram að tíðnin í viðmiðunarhópnum var ekki nema 14,2%, sem er nokkru lægra en í íslensku heildarþýði, enda eingöngu um að ræða fæðingar heilbrigðra kvenna. Tíðni keisaraskurða í íslensku þýði var 15,6% árið 2014 en hefur verið um 16% undanfarinn áratug.²³ Erlendar rannsóknir styðja okkar niðurstöður, það er að tíðni keisaraskurða sé marktækt aukin meðal kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma.^{20,22,24} Ekki fannst samanburður við erlendar rannsóknir á tíðni og hættu á keisaraskurði meðal kvenna með sóragigt, sem er miður þar sem það var eini sjúkdómahópurinn sem kom marktækt út en þar voru keisaraskurðir tvöfalt algengari. Hlutfall keisaraskurða eftir framköllun fæðingar var 14,8% sem reyndist aðeins meira en hjá heilbrigðum viðmiðum (10,7%) og eðli málsins samkvæmt voru það allt bráðakeisaraskurðir.

Ef hlutföll val- og bráðakeisaraskurða eru skoðuð er aukin tíðni valkeisaraskurða áberandi og þá sérstaklega meðal kvenna með óskilgreindan liðbólusjúkdóm. Hlutföll val- og bráðakeisaraskurða meðal viðmiða voru örlítið skekkt miðað við það sem sést í almennu íslensku þýði þar sem um þriðjungur er valkeisaraskurður.²³ Um helmingur valkeisaraskurðanna höfðu sögu um fyrri keisaraskurð en tæplega 25% þeirra voru hjá frumbyrjum í samanburði við 8,7% hjá viðmiðum. Þá vekur hlutfallsleg dreifing keisaraskurða eftir því á hvaða tímabili móðir er í sjúkdómsferlinum, sérstaklega athygli höfunda. Ekki var framkvæmt marktækniþróf á þessum niðurstöðum en það mætti skoða þessar tölur nánar og þá með tilliti til val- og bráðakeisara.

Apgar-einkunn nýbura við 5 mínútna aldur kemur ekki oft fram í rannsóknum á fæðingum kvenna með liðbólusjúkdóma. Einungis tvær norrænar rannsóknir fundust þar sem Apgar-einkunn var skoðuð. Rannsókn á hryggigt í Svíþjóð og Danmörku sýndi að 1,8% nýbura hafði lága Apgar-einkunn við 5 mínútna aldur samanborið við 3,1% hér á landi.²⁰ Rannsókn á iktsýki í Svíþjóð og Danmörku sýndi að 1,6% nýbura hafði lága Apgar-einkunn við 5 mínútna aldur samanborið við 2,0% hér á landi.¹⁷ Hafa ber í huga við þessa túlkun að fram til 1. janúar 2015 var villa í þýðingu í íslenska Apgar-skalanum sem hafði þau áhrif að íslensk börn voru oftar greind með lága Apgar-einkunn. Hvorug norrænu rannsóknanna sýndi marktækt aukna áhættu, sem er í samræmi við okkar niðurstöður. Ákveðið mynstur sést í niðurstöðum okkar sem gefur til kynna að alvarlegir liðbólusjúkdómar séu verndandi fyrir lágrí Apgar-einkunn við 5 mínútna aldur þrátt fyrir að niðurstöðurnar hafi ekki verið marktækar. Skýringin gæti verið sú að fylgst sé betur með þessum konum á meðgöngu

heldur en öðrum, sem geri það að verkum að nýburum þeirra vegnar jafn vel og raun ber vitni.

Fæðingar eftir að móðir hóf meðferð með TNFi voru ekki nema 53, og eru mögulegar skýringar þær að konurnar treystu sér ekki í meðgöngu vegna mikillar sjúkdómsvirkni og flókinna lyfjameðferðar eða að frjósemi þeirra hafi verið minnkuð, meðal annars vegna hækkandi aldurs. Þrátt fyrir að tíðni fyrirburafæðinga hjá þessum hópi hafi reynst marktækt hærri í samanburði við heilbrigð viðmið, taka höfundar þeim niðurstöðum með fyrirvara þar sem um lítinn hóp er að ræða og marktækni er á mörkunum. Ekki er að undra að aðrar niðurstöður hafi ekki reynst marktækar fyrir þennan hóp þar sem um svo fáar fæðingar var að ræða. Þó sáust vísbendingar um að tíðni fyrirburafæðinga, keisaraskurða, lágrar Apgar-einkunnar og lágrar fæðingarþyngdar væri í öllum tilfellum hærri í samanburði við fæðingar áður en meðferð með TNFi hófst, sem og í samanburði við heilbrigð viðmið. Erlendar rannsóknir sýna sambærilegar niðurstöður.¹⁰ Í þessu sambandi þarf að árétta að í flestum tilfellum er TNFi-meðferðin, sem og önnur sjúkdómsdempandi meðferð, minnkuð eða stöðvuð á meðgöngu nema um sé að ræða virkan sjúkdóm sem krefst meðferðar. Flestir TNF-hemlarnir teljast sambærilegir hvað meðgöngu varðar, þó er mest reynslan af adalimumab og einn TNF-hemill er sérstakur því hann fer ekki yfir fylgju (certolizumab pegol), en hann er þó ekki markaðsettur á Íslandi.^{25,26}

Helsti styrkleiki þessarar rannsóknar er að um landsþýði er að ræða, hún tók til allra kvenna með svo alvarlega liðbólusjúkdóma að þær hafa þurft meðferð með TNFi. Þrátt fyrir að við séum lítil þjóð telst 801 fæðing kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma ekki lítið þýði í alþjóðlegum samanburði. Einnig verður ICEBIO að teljast styrkleiki þar sem sjaldgæft er að gagnagrunnur af þessu tagi sé til á landsvísi. Gagnagrunnar eru þó ekki sterkari en skráningarnar í þá og því geta misskráningar í Fæðingaskrá og ICEBIO talist sem mögulegir veikleikar.

Einn helsti veikleiki rannsóknarinnar er að eingöngu voru skoðaðar veikustu konurnar með liðbólusjúkdóma, það er þær konur sem þurftu á líftæknilyfjameðferð að halda, og því mögulega heldur einsleitur hópur. Það er því ekki hægt að heimfæra niðurstöðurnar á allar konur með liðbólusjúkdóma og því væri vert að gera sambærilega rannsókn fyrir allar konur með liðbólusjúkdóma, en til þess þyrfti að hanna nýja rannsókn. Einnig hefði þurft að hafa betri skráningu um líkamspýngdarstuðul og reykningar til að leiðrétta fyrir þeim þáttum.

Meðgöngur kvenna með alvarlega liðbólusjúkdóma er vanrannsakað efni sem þarfnast frekari rannsókna. Þá er þekking á meðgöngu kvenna með sóragigt mjög takmörkuð. Nauðsynlegt er að ráðast í frekari rannsóknir á þessu sviði og vegna eðlis verkefnanna er ef til vill nauðsynlegt að gera fjölþjóðarannsóknir á þessu sviði, til dæmis á Norðurlöndunum. Frekari rannsóknir á frjósemi kvenna með liðbólusjúkdóma er einnig aðkallandi.

Þakkarorð

Höfundar vilja þakka Ingibjörgu Richter fyrir alla aðstoð við gagnasöfnun úr Fæðingaskrá Íslands. Höfundar vilja einnig þakka ICEBIO-hópnum fyrir skráningu í ICEBIO-kerfið. Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala og að hluta til af NordForsk.

Heimildir

- Geirsson AJ, Eyjólfsson H, Björnsdóttir G, Kristjánsson K, Gudbjörnsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 333-40.
- Love TJ, Gudbjörnsson B, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol* 2007; 34: 2082-8.
- Englund M, Jöud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology* 2010; 49: 1563-9.
- Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 580-96.
- Østensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 658-70.
- Williams M, Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy: impediments to optimal management of both biologic use before, during and after pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 341-6.
- Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A437-A46.
- Argilés JM, Carbó N, López-Soriano FJ. TNF and pregnancy: the paradigm of a complex interaction. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 181-8.
- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 332-6.
- Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017; 76:3 8-52.
- Björgúlfsson Þ, Gröndal G, Blöndal Þ, Guðbjörnsson B. Skimun fyrir berklum meðal gígarsjúklinga sem hófu meðferð með TNF α -hemlum á Íslandi 1999-2014. *Læknablaðið* 2018; 104: 231-35.
- Guðbjörnsson B. ICEBIO - kerfisbundin meðferðarskráning. *Gigtin* 2009; 2: 9-12.
- Embætti landlæknis. Fæðingaskrá. landlaeknir.is/tol-fraedi-og-rannsoknir/gagnasofn/gagnasafn/item12340/ Fæðingaskrá - júní 2016.
- Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 376-86.
- Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1836-41.
- Hagstofa Íslands. Frjósemi og fólksfölgunarhlutfall 1853-2016. px.hagstofa.is/pxis/pxweb/is/Ibuar/Ibuar_Faeddirdanir_Faaddir_faedingar/MAN05202.px?rx-id=0bfa37d0-4a44-4cf1-950b-898b26520b78.
- Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Int Med* 2010; 268: 329-37.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepiano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-91.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
- Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LTH. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1838-42.
- Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, El-Sayed YY, Druzin ML. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol* 2014; 31: 9-14.
- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg BY, Koldingsnes W, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1534-42.
- Embætti landlæknis. Skýrsla Fæðingaskrár fyrir árið 2015. Reykjavík 2017.
- Reed SD, Vollen TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006; 10: 361-6.
- Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheum* 2018; 70: 1399-407.
- Rekommendationer avseende anti-inflammatorisk och immun-modulerande behandling i samband med graviditet och amning. svenskareumatologi.se/wp-content/uploads/2019/03/graviditet-och-amning_riktlinjedokument-graviditet-amning-2019.pdf - april 2019.

Barst til blaðsins 11. febrúar 2019, samþykkt til birtingar 29. apríl 2019.

ENGLISH SUMMARY

Pregnancy outcomes in Icelandic female patients with inflammatory arthritides. Nationwide results from the ICEBIO and the Icelandic Medical Birth Register

Signý Rut Kristjánsdóttir¹
Þóra Steingrimsdóttir^{1,2}
Gerður Gröndal^{3,4}
Ragnheiður I. Bjarnadóttir^{2,5}
Kristjana Einarsdóttir⁶
Björn Guðbjörnsson^{1,4} on behalf of ICEBIO

Introduction: To collect nationwide data in Iceland on pregnancy and its outcomes among female patients with active inflammatory arthritides we linked two registers, the ICEBIO register and the Icelandic Medical Birth Register.

Methods: We used multivariate analysis to evaluate the risk of preterm birth, Caesarean section, low Apgar score at 5-minutes and low birth weight among females with inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS)) in comparison with healthy controls matched on age and parity. We also investigated pregnancies before and after the diagnosis of respective rheumatic disease and especially in respect to treatment with TNF α inhibitors (TNFi).

Results: In the end of 2016, 723 female patients were registered in ICEBIO as they had received treatment with TNFi due to inflammatory arthritis. Of those, 412 women had given birth to 801 children, whereof 597 were delivered before confirmed diagnosis of the mother and 53 were delivered after the start of the TNFi treatment. Relative risk of Caesarean section among these female with various arthritis conditions were 1.47 (95% CI: 1.19-1.82; $p < 0.001$) compared to controls and was highest in the group with PsA or 2.06 (1.41-3.02; $p < 0.001$). We did not find increased risk of preterm delivery or low Apgar score. Patients with inflammatory arthritis had lower risk of children with low birth weight or 0.37 compared to healthy controls (95% CI: 0.36-0.37; $p < 0.05$). Due to low numbers of deliveries after the initiation of TNFi therapy ($n=53$) we were not able to perform any analysis for that group.

Conclusion: Icelandic female patients with inflammatory arthritis are at an increased risk of Caesarean section in comparison to healthy controls. However, their newborns are in good condition and healthy at birth. Analysis of the impact of treatment with TNFi on pregnancy is not yet possible due to limited data.

¹Faculty of Medicine and ²Centre of Public Health Sciences, University of Iceland. ³Department of Obstetrics and Gynecology, ⁴Department of Rheumatology and ⁵Centre for Rheumatology Research, Landspítali University Hospital and ⁶Health Care of the Capital Area, Reykjavik Iceland

Key words: Ankylosing spondylitis, ICEBIO, pregnancy outcome, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, TNF α inhibitor.

Correspondence: Björn Guðbjörnsson, bjorngu@landspitali.is