

Prænatal udsættelse for p-piller og risiko for fosterdød og medfødte misdannelser

Stud.med. Rikke Jellesen & afdelingslæge Anne-Marie Nybo Andersen

Statens Institut for Folkesundhed, København

Resume

Ca. 1% af gravide kvinder tager p-piller i første del af graviditeten og udsætter dermed fostret for artificielle østrogener, som kunne tænkes at have en skadelig effekt på fosteret. Denne artikel indeholder en oversigt over den originale litteratur, der omhandler prænatal udsættelse for p-piller og risiko for medfødte misdannelser og fosterdød. Det konkluderes, at prænatal udsættelse for p-piller kan være korreleret med en let forøget risiko for visse former for medfødte misdannelser.

P-piller er den hyppigst anvendte prævention i Europa. Med konsistent og korrekt brug er risikoen for at blive gravid, når man tager p-piller, <1%, men glemmes en eller flere piller falder effektiviteten af p-pillen. Der er derfor kvinder, der bliver gravide, på trods af at de tager p-piller, og en del af disse kvinder ønsker at fuldføre graviditeten. Ca. 1% af gravide kvinder tager p-piller i første del af graviditeten, og deres fostre udsættes dermed for artificielle østrogener, indtil kvinderne erkender graviditeten og ophører med p-pillerne [1]. En teratogen effekt af p-piller kan derfor have betydelige folkesundhedsmæssige konsekvenser. Artificielle østrogener har i de seneste årtier været genstand for megen opmærksomhed.

Diætylstilbøstrol (DES), som blev brugt i USA og andre lande i 1947-1971, men ikke i Danmark, bl.a. som middel mod spontan abort, er bevist at have teratogene og karcinogene effekter. Udsættelse for DES under organogenesen øgede fostrenes relative risiko for at få strukturelle og epitheliale ændringer af kønsorganerne og senere i livet risiko for at få vaginal cancer, infertilitet og spontan abort [2]. Det er vigtigt at kunne udelukke, at andre artificielle østrogener, som fostre udsættes for, har en lignende negativ effekt.

Studier af sammenhængen mellem prænatal eksposition for p-piller og risikoen for medfødte misdannelser eller fosterdød er vanskelige. Da hyppigheden af indtagelse af p-piller under graviditeten og de negative graviditetsudfald er sjældne, er det svært at bevise en signifikant teratogen effekt, fordi det kræver en meget stor studiepopulation, især hvis effekten er lille.

Der er publiceret en del studier, der omhandler graviditetsforløbet hos kvinder, der tog p-piller før graviditeten. Imidlertid må der forventes en større teratogen effekt af p-piller

taget under graviditeten end før graviditeten pga. p-pillers korte halveringstid. Mange kvinder bekymrer sig om mulige teratogene effekter på deres fostre, og vi har derfor fundet anledning til at gennemgå litteraturen. Denne oversigtsartikel omhandler prænatal eksponering for p-piller under graviditeten og risikoen for medfødte misdannelser og fosterdød.

P-piller

P-piller kan inddeles i to hovedgrupper: kombinationspræparater, hvor alle tabletter indeholder østrogen og gestagen i konstant mængde, og flerfasepræparater, hvor forholdet mellem østrogen og gestagen varierer gennem menstruationscyklus. Kombinationspræparater er de mest benyttede og inddeles i højdosis p-piller også kaldet førstegenerations-p-piller, der indeholder 50 mikrogram ethinylestradiol eller mere, og lavdosis-p-piller, der kan underinddeles i andengenerations-p-piller, der indeholder levonorgestrel, norgestimol eller andre stoffer fra norethindronfamilien samt 30 mikrogram eller 35 mikrogram ethinylestradiol, og tredjegenerations-p-piller, der indeholder desogestrel eller gestoden samt 20 mikrogram eller 30 mikrogram ethinylestradiol. Tidligere var højdosis-p-piller de mest benyttede, men nu benyttes oftest anden- og tredjegenerations-p-piller, da den lavere hormonkoncentration giver mindre risiko for komplikationer f.eks. i form af venøse og arterielle tromboemboliske sygdomme.

Metode

Vi foretog en litteratursøgning i PubMed-databasen med udgangspunkt i alle artikler, der var publiceret mellem 1966 og efteråret 2004. Søgeordene *oral contraceptives AND fetal death* og *oral contraceptives AND congenital malformation* blev anvendt med begrænsningen *humans*. Disse søgninger gav henholdsvis 71 og 451 hit. Vi gennemgik abstrakter på alle artikler, der var publiceret på skandinavisk eller engelsk. Artikler, der omhandlede risiko for medfødte misdannelser og fosterdød efter indtagelse af p-piller under graviditeten, blev udvalgt. Endvidere blev litteraturen suppleret med original- og oversigtsartikler fundet ved gennemgang af litteraturhenvisninger, den såkaldte *snowballing method*.

For alle artikler blev periode og sted for studiets udførelse, undersøgelsesdesign, størrelse og resultater i form af relative risikoestimer opgjort. Hvis et relativt risikoestimat ikke blev oplyst, blev det udregnet, hvor det var muligt på baggrund af tal i artiklen.

Resultater

Vi fandt 33 artikler [3-35], der omhandlede prænatal udsæt-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Case-kontrol-studier omhandlende indtagelse af p-piller i graviditeten og risikoen for medfødte misdannelser.

Reference	Periode og sted	Eksp./alle cases	Eksp./alle kontrolpersoner	Medfødt misdannelse	Risikoestimat (95% KI)	Bemærkninger
<i>Matinez-Frias et al</i> [3]	April 1976-juni 1998 Spanien	14/570 6/444	109/11.858 17/1.399	Downs syndrom	OR = 2,77 (1,57-4,90) ^a OR = 1,09 (0,41-2,90)	Mødre under 35 år Mødre over 35 år Raske kontrolpersoner
<i>Matinez-Frias et al</i> [4]	April 1976-september 1995, Spanien	120/19.728	86/19.506	Uspecifik misdannelse	OR = 1,38 (1,04-1,84) ^a	Raske kontrolpersoner
<i>Li et al</i> [5]	Januar 1990-december 1991, USA	9/118	8/368	Urologisk anomali	OR = 4,8 (1,6-14,1) ^a	Raske kontrolpersoner
<i>Czeizel et al</i> [6]	1975-1984, Ungarn	29/537	18/537	Ekstremitetsdefekt	OR = 1,7 (1,2-2,2) ^a	Raske kontrolpersoner
<i>Pradat</i> [7]	1981-1986, Sverige	9/1.108	18/2.216	Hjertesygdom	OR = 1,0	Information om p-pille-brug indsamlet prospektivt Raske og misdannede kontrolpersoner
<i>Werler et al</i> [8]	1976-1990, USA	5/76	62/2.142	Gastrokise	RR = 1,3 (0,5-3,5)	Kontrolpersoner med medfødte misdannelser
<i>Källén et al</i> [9]	1986-?, 8 lande	16/373	11/388	Hypospadi	OR = 1,36 (0,64-2,92)	Raske kontrolpersoner
<i>Drongowski et al</i> [10]	Januar 1978-april 1983 USA	13/19	14/54	Gastrokise	OR = 2,6 ^a	Kontrolpersoner med medfødte misdannelser
<i>Métneki et al</i> [11]	1970-1986, Ungarn	6/36	15/324	Siamesiske tvillinger	OR = 3,6 ^{a,b}	Raske, misdannede og tvillingekontrolpersoner
<i>Källén</i> [12]	1982-1983, Sverige	5/48	6/115	Hypospadi	OR = 2,0 ^b	Information om p-pille-brug indsamlet prospektivt Raske og misdannede kontrolpersoner
<i>Hill et al</i> [13]	Oktober 1983-september 1984 England	6/115 13/676	2/115 9/676	Ekstremitetsdefekt Læbe-gane-spalte	OR = 3,0 OR = 1,4 (0,6-3,4)	Raske kontrolpersoner Raske kontrolpersoner
<i>Kricker et al</i> [14]	1970-1981, Australien	18/155	1/274	Ekstremitetsdefekt	RR = 16,6 (4,3-64) ^a	Raske kontrolpersoner
<i>Lammer et al</i> [15]	Juli 1970-juni 1979, USA	28/1.091	-	Uspecifik misdannelse	OR = NS	Misdannede kontrolpersoner
<i>Crowe et al</i> [16]	1970-1979, USA	8/74 = 10,8%	1-3%	Spina bifida	OR = 3,6-10,8 ^b	Kontrolpersoner fra andre studier
<i>Polednak et al</i> [17]	1970-1974, USA	1/99	4/99	Hypospadi	RR = 0,25 ^b	Raske kontrolpersoner
<i>Cuckle et al</i> [18]	1972-1979, England	3/107	3/214	Neuralrørsdefekt	RR = 2,17	Raske kontrolpersoner
<i>Rothman et al</i> [19]	1973-1975, USA	8/344	20/1.126	Hjertesygdom	PR = 1,3 (0,7-2,6)	-
<i>Bracken et al</i> [20]	November 1974-november 1976 USA	0,241 6/1.419	0,182 1/2.996	Uspecifik misdannelse Downs syndrom Anencephali Transposition af de store kar	OR = 1,3 OR = 11,22 ^a OR = 2,2 OR = 3,0 OR = 2,3	Raske kontrolpersoner Alle mødre Storrygere Alle mødre
<i>Greenberg et al</i> [21]	1969-1974, England	11/836	10/836	Uspecifik misdannelse	OR = 1,1 ^b	Raske kontrolpersoner
<i>Janerich et al</i> [22]	1971-1974, USA	2/104	0/104	Hjertesygdom	-	Raske kontrolpersoner
<i>Janerich et al</i> [23]	1972-1974, USA	2/103	2/103	Downs syndrom	OR = 1,0 ^b	Raske kontrolpersoner
<i>Yasuda et al</i> [24]	1962-1972, Canada	3/58 = 5,2%	3,75%	Transposition af de store kar	OR = 1,4 ^b	Raske og misdannede kontrolpersoner fra et andet studie
<i>Janerich et al</i> [25]	Januar 1968-?, USA	6/108	1/108	Ekstremitetsdefekt	OR = 6,0 ^b	Raske kontrolpersoner

a) Resultatet er signifikant.

b) OR/RR udregnet på baggrund af tal i artiklen.

95% sikkerhedsintervaller (KI) er oplyst, hvis de fremgår af originalartiklen.

Eksp. = eksponerede for p-piller i graviditeten; OR = odds-ratio; RR = relativ risiko; PR = prævalensratio; NS = ikke-signifikant.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Kohortestudier omhandlende indtagelse af p-piller i graviditeten og risikoen for medfødte misdannelser.

Reference	Periode og sted	Observeret	Forventet	Medfødt misdannelse	RR (95% KI)	Bemærkninger
Källén [26]	1983-1986 Sverige	4/458	6,2/458	Downs syndrom	0,65 ^a	Kohortestørrelse: alle børn født i Sverige 1983-1986
Källén [27]	1983-1986 Sverige	1/222	2,6/222	Ekstremitetsdefekt	0,4 (0,0-2,1)	Kohortestørrelse: alle børn født i Sverige 1983-1986
Harlap et al [28]	1975-1977 USA	3/814	42/32.737	Kromosomanomali	3,3	Kohortestørrelse: 33.551 graviditeter
Harlap et al [29]	1975-1977 USA	19/850	17,1/1.000	Uspecifik misdannelse	1,35 (0,65-2,80)	Alle mødre. Kohortestørrelse: 33.545 graviditeter
				Uspecifik misdannelse	2,98 (1,19-7,46) ^b	Storrgere
				Anencefali og spina bifida	4,3 (0,3-12,3)	Alle mødre
				Hjertesygdom	1,3 (0,3-2,9)	
				Hypospadi	1,1 (0,1-3,9)	
Linn et al [30]	August 1977- marts 1980, USA	4/223	46/1.654	Uspecifik misdannelse	0,65 ^a	Kohortestørrelse: 12.440 fødsler
Harlap et al [31]	1964-1973 Israel	10/108	76,6/1.000	Uspecifik misdannelse	1,21 ^a	Kohortestørrelse: 16.826 fødsler
		1/108	1,7/1.000	Downs syndrom	5,4 ^a	
		1/108	1,2/1.000	Anencefali og spina bifida	7,7 ^a	
		0/108	3,9/1.000	Hjertesygdom		
		1/108	3,6/1.000	Hypospadi	2,6 ^a	
Vessey et al [32]	1968-1974 England	1/43	15/634	Uspecifik misdannelse	0,99 ^a	Kohortestørrelse: 5.700 graviditeter
Heinonen et al [33]	Januar 1959- december 1965 USA	13/278	13,5/278	Uspecifik misdannelse	0,96 (0,52-1,62)	Kohortestørrelse: 58.282 graviditeter
		6/278	2,5/278	Hjertesygdom	2,41 (0,89-5,18)	
		3/278	1,1/278	Hypospadi	2,66 (0,55-7,61)	
		0/278	0,3/278	Downs syndrom	(0,00-13,92)	
Royal College of General Practitioners [34]	Maj 1968-? England	2/102	18,4/1.000	Uspecifik misdannelse	1,1 ^a	Kohortestørrelse: 16.539 graviditeter
Peterson et al [35]	November 1967- juli 1968, USA	1/9 = 11,1%	4,8%	Uspecifik misdannelse	2,3 ^a	Kohortestørrelse: 1.141 graviditeter

a) RR udregnet på baggrund af tal i artiklen.

b) Resultatet er signifikant.

95% sikkerhedsintervaller (KI) er oplyst, hvis de fremgår af originalartiklen; observeret = (misdannede + eksponerede)/eksponerede; forventet = (misdannede + ikkeeksponerede)/ikkeeksponerede; RR = relativ risiko.

telse for p-piller og risiko for medfødte misdannelser. To artikler omhandlede prænatal udsættelse for p-piller og risiko for fosterdød [36, 37], og tre artikler omhandlede begge dele [31, 32, 34]. En oversigt over litteraturen findes i **Tabel 1**, **Tabel 2** og **Tabel 3**, hvor artiklerne er listet efter publikationsdato under hensyn til, at det hormonale indhold af p-piller er ændret gennem p-pillens historie. Vi fandt i alt 23 case-kontrol-studier og 12 kohortestudier, som blev grupperet efter helbredsudfald.

Medfødte hjertefejl

Ud af fem case-kontrol-studier [7, 19, 20, 22, 24] påviste man i fire en forøget risiko for medfødte hjertefejl. Ud af tre kohortestudier [29, 31, 33] påviste man i to en forøget risiko. Case-kontrol-studiet, hvori der ikke blev påvist en forøget risiko, var Pradats svenske studie, hvor information om brug af p-piller var indsamlet prospektivt [7]. Sammenfattende pegede resultaterne af både case-kontrol-studierne og kohortestudierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for medfødte hjertefejl i størrelsesordenen 1,5-2.

Urogenitale defekter

Ud af fire case-kontrol-studier [5, 9, 12, 17] påviste man i tre en forøget risiko for urogenitale defekter, heraf nåede man i et studie statistisk signifikans. Vi fandt tre kohortestudier [29, 31, 33], og i alle tre blev der påvist en forøget risiko. Sammenfattende pegede resultaterne af både case-kontrol-studierne og kohortestudierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for urogenitale defekter i størrelsesordenen 1,5-2.

Neuralrørsdefekt

Vi fandt tre case-kontrol-studier [16, 18, 20], og i alle tre blev der påvist en forøget risiko for neuralrørsdefekter. Vi fandt to kohortestudier [29, 31], der begge viste en forøget risiko. Neuralrørsdefekter er sjældne, og kohortestudierne indeholdt for få eksponerede til, at man kunne bestemme en relativ risiko med statistisk sikkerhed. Sammenfattende pegede resultaterne af både case-kontrol-studierne og kohortestudierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for neuralrørsdefekter i størrelsesordenen 2-3.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Kohortestudier omhandlende indtagelse af p-piller i graviditeten og risikoen for fosterdød.

Reference	Periode og sted	Observeret	Forventet	RR (95% KI)	Bemærkninger
Gray et al [36]	1966-1983 Thailand	4/565	39/2.307	0,42 ^a	Dødfødsler Kohortestørrelse: 4.303 graviditeter
Harlap et al [31]	1964-1973 Israel	27,7/1.000	14,4/1.000	1,92 ^a	Perinatale dødsfald Kohortestørrelse: 16.826 graviditeter
Harlap et al [37]	1975-1977 USA	34/781 2/27		1,24 2,36	Fortsatte p-pille-brug efter LMP Begyndte p-pille-brug efter LMP Spontane aborter i 1. og 2. trimester Kohortestørrelse: 32.123 graviditeter
Vessey et al [32]	1968-1974 England	0/43 7/43	5/457 88/457	0,84 ^a	Dødfødsler Spontane aborter Kohortestørrelse: 5.700 graviditeter
Royal College of General Practitioners [34]	Maj 1968-? England	3/102	130/9.511	2,15 ^a	Dødfødsler Kohortestørrelse: 16.539 graviditeter

a) RR udregnet på baggrund af tal i artiklen.

95% sikkerhedsintervaller (KI) er oplyst, hvis de fremgår af originalartiklen; observeret = (misdannede + eksponerede)/eksponerede; forventet = (misdannede + ikkeeksponerede)/ikke eksponerede; RR = relativ risiko; LPM = sidste menstruation.

Ekstremitetsreduktionsdefekter

Vi fandt fire case-kontrol-studier [6, 13, 14, 25], og i alle fire blev der påvist en forøget risiko for ekstremitetsreduktionsdefekter, heraf nåede man i to studier statistisk signifikans. Vi fandt et kohortestudie [27], hvori man ikke fandt en forøget risiko, men det var et lille studie af *Källen* med kun et tilfælde af ekstremitetsreduktionsdefekt blandt de eksponerede. Sammenfattende pegede resultaterne af case-kontrol-studierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for ekstremitetsreduktionsdefekter i størrelsesordenen 2-4.

Downs syndrom og andre kromosomanomalier

Ud af tre case-kontrol-studier [3, 20, 23] påviste man i to en forøget risiko for Downs syndrom, heraf nåede man i et studie statistisk signifikans. Ud af tre kohortestudier [26, 31, 33] påviste man i det ene en forøget risiko for Downs syndrom, og i et andet studie [28] påviste man en forøget risiko for kromosomanomalier. Kohortestudierne gav ikke entydige resultater, da kromosomanomalier er sjældne, og kohorterne ikke indeholdt et tilstrækkeligt antal eksponerede. Sammenfattende pegede resultaterne af case-kontrol-studierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for Downs syndrom i størrelsesordenen 1,5-2.

Andre defekter

Vi fandt to case-kontrol-studier [8, 10], der begge rapporterede en forøget risiko for gastroskise; et af fundene var statistisk signifikant. Sammenfattende pegede resultaterne af case-kontrol-studierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for gastroskise i størrelsesordenen 1,5-2,5.

I et case-kontrol-studie [11] påviste man en signifikant for-

øget risiko på 3,6 for at føde siamesiske tvillinger efter indtagelse af p-piller i graviditeten.

Uspecificerede misdannelser

Vi fandt fire case-kontrol-studier [4, 15, 20, 21], og i alle fire blev der påvist en forøget risiko for uspecificerede medfødte misdannelser, heraf nåede man i et studie statistisk signifikans. Ud af syv kohortestudier [29-35] påviste man i fire en forøget risiko. Sammenfattende pegede resultaterne af case-kontrol-studierne på, at prænatal udsættelse for p-piller kunne være korreleret med en øget risiko for uspecificerede misdannelser i størrelsesordenen 1,3-2. Kohortestudierne gav ikke entydige resultater.

Fosterdød

Vi fandt fire kohortestudier [31, 32, 34, 36], hvori man undersøgte risikoen for fosterdød, heraf påviste man i to en forøget risiko. Vi fandt to kohortestudier [32, 37], hvori man undersøgte risikoen for spontan abort, heraf påviste man i det ene en forøget risiko. I *Vesseys* og *Grays* studier [32, 36] blev der ikke fundet en forøget risiko, og disse studier var betydelig mindre end de andre studier. Kohortestudierne gav hermed ikke entydige resultater.

Diskussion

I størstedelen af de originale videnskabelige artikler har man fundet, at prænatal udsættelse for p-piller er korreleret med en forøget risiko for visse former af medfødte misdannelser. Studierne vedrørende fosterdød er få, og de er mere heterogene i deres resultater.

Case-kontrol-studier er velegnede til undersøgelse af sjældne hændelser som f.eks. medfødte misdannelser, men de er følsomme for *recall bias*, fordi cases og kontrolpersoner of-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

test udspørges om deres ekspositioner retrospektivt. Et yderligere problem i de refererede case-kontrol-studier var, at der ofte gik flere år fra fødslen, til mødre blev interviewet.

De medtagne kohortestudier er næsten alle for små til, at man med statistisk sikkerhed kan udtale sig om risikoen for medfødte misdannelser eller fosterdød, som jo er sjældne udfald. Studier, der viser en positiv korrelation mellem p-piller og negative graviditetsudfald, kan være overrepræsenteret blandt de publicerede artikler, såkaldt publikationsbias.

Det er tænkeligt, at kvinder, der bliver gravide på trods af, at de tager p-piller, også adskiller sig fra øvrige gravide på andre punkter, f.eks. i form af at have et større alkohol- og cigaretforbrug. Der var ikke taget hensyn til konfundering for anden livsstil i de fleste af de gennemgåede studier.

I de fleste studier blev det ikke oplyst, i hvilke uger af fosterlivet udsættelsen for p-piller havde fundet sted, og det blev ikke undersøgt, om perioden for udsættelse var identisk med den embryonale periode (gestationsuge 3-8), hvor de misdannede organer var særlig følsomme for påvirkninger, og i de fleste af studierne var der ikke skelnet mellem, hvilke p-pille-mærker (høj dosis/lav dosis østrogen) der var benyttet. Nye p-piller indeholder meget mindre kønshormon, end p-pillerne gjorde tidligere, og man kan derfor forestille sig en faldende teratogeneffekt gennem årene. Case-kontrol-studierne i Tabel 1 viser dog, at ud af de studier, der blev udgivet i 1990'erne, fandt man i syv ud af otte en forhøjet risiko for medfødte misdannelser, og fem af disse fund var statistisk signifikante.

De studier, der omhandlede uspecifikke medfødte misdannelser, er problematiske, da alle kendte teratogener hos mennesker forårsager en misdannelse eller et spektrum af specifikke misdannelser. Ved at undersøge uspecificerede medfødte misdannelser er der en tendens til at overse en eventuel teratogen effekt. Prænatal udsættelse for DES viste sig at have negative effekter på reproduktionsfunktionen hos de udsatte børn, man kunne forestille sig, at det også var tilfældet efter prænatal udsættelse for p-piller, men der er os bekendt ikke publiceret studier med langtidsofølgning af den reproduktive funktion hos voksne, der har været udsat for p-piller intrauterint.

Mulige teratogene mekanismer

Artificielle kønshormoner kan påvirke den føtale udvikling enten ved en virkning direkte på fostret eller ved en indirekte virkning pga. de sekundære metaboliske og fysiologiske ændringer, kønshormoner giver hos moderen. Kønshormoner giver en øgning i plasmavitamin A, og hos både dyr og mennesker har høje koncentrationer af plasmavitamin A vist sig at være teratogent [38, 39]. Serumfolatkoncentrationen falder ved kronisk brug af p-piller og bliver først normaliseret tre måneder efter seponering af p-pillerne. Lave koncentrationer af serumfolat er korreleret med visse former for medfødte misdannelser [40]. Mange former for misdannelser er ikke

forligelige med fostrets overlevelse og vil derfor føre til fosterdød.

Konklusion

Undersøgelserne omfatter både store og små case-kontrol-studier og kohortestudier. Vi finder grundlag for at konkludere, at prænatal udsættelse for p-piller kan være korreleret med en let forøget risiko for visse former for medfødte misdannelser. Da medfødte misdannelser er sjældne hændelser, betyder det, at den absolutte risiko for misdannelser efter prænatal eksponering er meget lille. Om indtagelse af p-piller under graviditeten er korreleret med en forøget risiko for fosterdød er ikke afklaret. Der er behov for yderligere videnskabelige undersøgelser i form af store prospektive studier med henblik på kort- og langtidseffekterne af prænatal udsættelse for p-piller. Her vil det være muligt at bruge data fra eksisterende projekter som Bedre Sundhed for Mor og Barn.

Korrespondance: Anne-Marie Nybo Andersen, Statens Institut for Folkesundhed, Øster Farimagsgade 5, DK-1399 København K. E-mail: ana@si-folkesundhed.dk

Antaget: 20. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. WHO Scientific Group. The effects of female sex hormones on fetal development and infant health. WHO Technical Report Series 657. Geneva: WHO, 1981.
2. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: Long-term effects in humans. *APMIS* 2000;108:793-804.
3. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E et al. Periconceptional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *J Perinatol* 2001;21:288-92.
4. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E et al. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology* 1998;57:8-12.
5. Li DK, Daling JR, Mueller BA et al. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995;51:30-6.
6. Czeizel AE, Kodaj I. A changing pattern in the association of oral contraceptives and the different groups of congenital limb deficiencies. *Contraception* 1995;51:19-24.
7. Pradat P. A case-control study of major congenital heart defects in Sweden 1981-1986. *Eur J Epidemiol* 1992;8:789-96.
8. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45:361-7.
9. Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PA et al. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception* 1991;44:173-82.
10. Drongowski RA, Smith RK Jr., Coran AG et al. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis: a hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:14-27.
11. Ménéki J, Czeizel A. Conjoined twins in Hungary, 1970-1986. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1989;38:285-99.
12. Källén B. Case-control study of hypospadias, based on registry information. *Teratology* 1988;38:45-50.
13. Hill L, Murphy M, McDowall M et al. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:1-7.
14. Cricker A, Elliott JW, Forrest JM et al. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1072-8.
15. Lammer EJ, Cordero JF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986;255:3128-32.
16. Crowe CA, Heuther CA, Oppenheimer SG et al. The epidemiology of spina bifida in south-western Ohio - 1970-1979. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:176-82.
17. Polednak AP, Janerich DT. Maternal characteristics and hypospadias: a case-control study. *Teratology* 1983;28:67-73.
18. Cuckle HS, Wald NJ. Evidence against oral contraceptives as a cause of neural-tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:547-9.
19. Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A et al. Exogenous hormones and other drug

- exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9.
20. Bracken MB, Holford TR, White C et al. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 1978;7:309-17.
 21. Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 1977;2:853-6.
 22. Janerich DT, Dugan JM, Standfast SJ et al. Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *BMJ* 1977;1:1058-60.
 23. Janerich DT, Flink EM, Keogh MD. Down's syndrome and oral contraceptive usage. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:617-20.
 24. Yasuda M, Miller JR. Prenatal exposure to oral contraceptives and transposition of the great vessels in man. *Teratology* 1975;12:239-43.
 25. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *N Engl J Med* 1974;291:697-700.
 26. Källén B. Maternal use of oral contraceptives and Down syndrome. *Contraception* 1989;39:503-6.
 27. Källén B. A prospective study of some aetiological factors in limb reduction defects in Sweden. *J Epidemiol* 1989;43:86-91.
 28. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S et al. Chromosomal abnormalities in the Kaiser-Permanente Birth Defects Study, with special reference to contraceptive use around the time of conception. *Teratology* 1985;31:381-7.
 29. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 1985;30:39-47.
 30. Linn S, Steven C, Schoenbaum SC et al. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:923-8.
 31. Harlap S, Eldor J. Births following oral contraceptive failures. *Obstet Gynecol* 1980;55:447-52.
 32. Vessey M, Meisler L, Flavel R et al. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:548-56.
 33. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass.: Publishing Sciences Group, 1977.
 34. Royal College of General Practitioners. The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:698-716.
 35. Peterson WF. Pregnancy following oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 1969;34:363-7.
 36. Gray RH, Pardthaisong T. In utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol* 1991;134:804-11.
 37. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Spontaneous foetal losses in woman using different contraceptives around the time of conception. *Int J Epidemiol* 1980;9:49-56.
 38. Polednak AP. Exogenous female sex hormones and birth defects. *Public Health Rev* 1985;13:89-114.
 39. Maden M. Vitamin A and the developing embryo. *Postgrad Med J* 2001;77:489-91.
 40. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ et al. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998;32:802-17.

Højdosis A-vitamin-tilskud sænker børnedødelighed i lavindkomstlande – kan det blive bedre?

Afdelingslæge Christine Stabell Benn, læge Birgitte Rode Diness, stud.med. Ane Bærent Fisker, stud.med Dorthe Christoffersen & lektor Henrik Friis

Guinea-Bissau/Statens Serum Institut, Bandim Health Project, og Københavns Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Institut, Afdeling for Epidemiologi

A-vitamin er et fedtopløseligt vitamin, som findes i animalske fødevarer såsom lever, æg, fisk og mejeriprodukter og som forstadier i grønne bladgrøntsager og gul-orange frugter. Det anbefalede indtag hos raske, mindre børn er 4-500 µg dagligt. A-vitamin-mangel i form af øjensygdommen xerofthalmi sås i højindkomstlande indtil 1920'erne. Den danske pædiater *C. E. Bloch* opdagede under første verdenskrig, at børnehjemsbørn, der ikke fik sødmælk, oftere fik xerofthalmi, voksede dårligere og havde mange infektioner. Han begyndte at give børnene torskelevertran, og øjensymptomerne forsvandt, børnene voksede bedre og fik færre infektioner [1]. Han og andre begyndte at betragte A-vitamin som »antiinfektionsvitaminet«. Hypotesen vandt støtte i mange efterfølgende studier, men med fremkomsten af antibiotika blev den glemt, og 20 års be-

gejstret fokus på A-vitamins antiinfektive egenskaber blev afløst af mere end 40 år, hvor man nærmest udelukkende fokuserede på xerofthalmi [2].

Imidlertid blev den amerikanske øjenlæge *Alfred Sommer* i 1980'erne ved et tilfælde opmærksom på, at indonesiske børn med selv mild xerofthalmi havde en høj forekomst af diare og luftvejsinfektioner og en meget høj dødelighed. A-vitaminstatus syntes at være endnu vigtigere for dødelighed end underernæring, faktisk havde underernærede børn uden xerofthalmi mindre risiko for at dø end velnærede børn med mild xerofthalmi [3]. Opdagelsen ledte til fornyet interesse for A-vitamins virkning på immunforsvaret og førte til mange spændende fund. I denne artikel opsummeres, hvad vi ved, og hvad vi endnu ikke forstår om A-vitamins virkning på børnedødelighed i lavindkomstlande.

A-vitamin-mangel

A-vitamin-mangel er udbredt i lavindkomstlande, hvor få har råd til A-vitamin-rige animalske fødevarer, og de fleste derfor næsten udelukkende får A-vitamin gennem forstadier i grøntsager og frugter. Indtaget herfra er imidlertid ofte utilstrækkeligt på grund af ringe konversion af forstadier til vitamin A, og fordi barnealderens hyppige infektioner kan medføre nedsat