

## Tiivistelmä: Istukan kuljettajaproteiinivälitteiset lääkeyhteisvaikutukset ja riskit raskauden kannalta

Ellfolk Maria<sup>1</sup>, Tornio Aleks<sup>2,3</sup>, Niemi Mikko<sup>2,3</sup>, Leinonen Maarit K<sup>4</sup>, Lahesmaa-Korpinen Anna-Maria<sup>4</sup>, Malm Heli<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Teratologinen tietopalvelu, HUS Akuutti Etäpalvelut Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

<sup>2</sup>Kliinisen farmakologian laitos, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

<sup>3</sup>Individualized Drug Therapy tutkimusohjelma; Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, Helsinki

<sup>4</sup>Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Tieto-osasto, Tilasto- ja rekisteriyksikkö, Helsinki

<sup>5</sup>Lastenpsykiatrian yksikkö, Lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto, Turku

*Tutkimuksen taustaa.* Lääkkeiden yhteiskäytön ja istukan kuljettajaproteiinien merkitys sikiöhaittojen syntyyn on uusi tutkimusalue, josta on toistaiseksi vähän tietoa. Adenosiinitrifosfaattia sitovat kasettikuljettimet (ABC-kuljettimet) ovat keskeisessä asemassa istukan läpi kulkevien yhdisteiden säätelyssä. Nämä effluksikuljettimet ilmentyvät (sellaisissa) kudoksissa, jotka ovat tärkeitä vierasaineiden imeytymisen, kulkeutumisen ja erityksen kannalta, kuten maksassa ja ohutsuolessa, mutta myös istukassa. Monet yleisesti käytettyjä lääkkeitä, kuten jotkut antihistamiinit, mikrobilääkkeet, masennuslääkkeet ja antipsykootit kulkeutuvat solukalvojen läpi effluksikuljettimien avulla. P-glykoproteiini (P-glycoprotein, P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiini (breast cancer resistance protein, BCRP) ovat lääkkeiden farmakokinetiikan kannalta tärkeimmät ABC-kuljettimet (Giacomini ym. 2010). ABC-kuljettimien fysiologinen tehtävä istukassa on suojata sikiötä vierasaineilta ja poistaa aineenvaihduntatuotteita (Behravan ja Piquette-Miller 2007). Kuljetustoiminnan esto tai heikkeneminen lisää substraattiyhdisteiden kertymistä istukkaan ja sitä kautta niiden siirtymistä sikiön verenkiertoon (Mölsä ym. 2005; Aye ja Keelan 2013). Kuljetinvälitteiset lääkeyhteisvaikutukset voivat siten lisätä sikiön altistumista potentiaalisesti haitalliselle lääkkeelle (Daud ym. 2017; Daud ym. 2015). Tällaisessa tilanteessa yksi tietty lääke estää kuljettimen toiminnan niin, että toiset lääkkeet eivät päädy ulossiirrettäväksi vaan kertyvät istukkaan ja sikiöön. Koska teratogeneesi on annosriippuvainen ilmiö, annoksen kasvaessa myös mahdollisuus sikiöhaitalle kasvaa. Vaikka ABC-kuljettimilla on tärkeä merkitys lääkkeiden kertymiseen istukassa, niiden merkitystä sikiön epämuodostumien syntyyn ei tunneta. Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, lisääkö äidin kahden tai useamman lääketransportteri -substraatin tai -estäjän samanaikainen käyttö sikiön epämuodostumia.

*Menetelmät.* Tutkimus toteutettiin väestöpohjaisena kohorttitutkimuksena, jossa hyödynnettiin THL:n ylläpitämää Lääkehoito ja Raskaus -tietokantaa vuosilta 1996-2014. Lääkehoito ja Raskaus -hanke on KELAn, THL:n ja Fimean yhteinen hanke, jonka tarkoitus on tuottaa tietoa lääkkeiden raskauden aikaisesta käytöstä ja käytön turvallisuudesta. Hankkeessa on yhdistetty THL:n Syntymärekisterin ja Epämuodostumarekisterin tiedot KELAn lääkekorvausrekisterin (tiedot apteekeissa korvatuista lääkeostoista) tietoihin. Lähtöaineistossa oli yli 1 milj. raskautta. Aineistosta poimittiin tapaukset, joissa oli ostettu lääkkeitä ajanjaksolla 1kk ennen raskautta tai raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Lääkkeiden luokittelu P-gp ja BCRP substraateiksi tai estäjiksi tehtiin käyttämällä Washingtonin yliopiston ylläpitämän lääkeaineinteraktiotietokannan (The University of Washington Metabolism and Transport Drug Interaction Database, DIDB) tietoja. Tunnettuja tai epäiltyjä teratogeneja (sikiön kehitykselle haitallisia lääkkeitä) ostaneet poistettiin aineistosta. Lopullisen aineiston muodostivat altistusryhmät:

- o naiset, jotka olivat ostaneet vähintään kaksi lääkettä, jotka olivat P-gp tai BCRP substraatteja tai estäjiä (P-gp/BCRP monilääkeryhmä; n=21,186)
- o naiset, jotka olivat ostaneet vain yhden lääkkeen, joka oli P-gp tai BCRP substraatti tai estäjä (P-gp/BCRP monoterapia ryhmä; n=97,906)

- naiset, joilla oli vähintään kaksi lääkettä, joista kumpikaan/ mikään lääkkeitä ei luokiteltu P-gp eikä BCRP substraatiksi tai estäjäksi (muu monilääkeryhmä; n=78,636)
- naiset, joilla ei lääkkeitä (altistumattomat; n=728,870).

Analyysissä tarkastelimme eri altistusryhmien ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä huomioiden useita sekoittavia tekijöitä ja käyttäen logistisia regressiomalleja.

**Tulokset.** Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys oli korkeampi P-gp/BCRP monilääkeryhmässä (5.5%) verrattuna P-gp/BCRP monoterapia ryhmään (4.7 %, ristitulosuhde (odds ratio, OR) 1.13; 95% CI 1.05-1.21), verrattuna muu monilääkeryhmään (4.9%, OR 1.14; 95% CI 1.06-1.22), ja verrattuna altistumattomiin (4.2 %, OR 1.23; 95 % CI 1.15-1.3. Kun lääkeaineet jaoteltiin erikseen P-gp ja BCRP kuljettajaproteiinin mukaisesti substraatteihin ja estäjiin, tulokset säilyivät P-gp -ryhmässä, mutta lääkkeen BCRP asema ei vaikuttanut tuloksiin merkittävästi.

**Johtopäätökset:** Tulokset viittaavat siihen, että kuljetusproteiini-välitteisillä lääkeyhteisvaikutuksilla on merkitystä lääkkeiden aiheuttamassa teratogeneesissa. Tulokset antavat aiheen tutkia yhteyttä tarkemmin yksittäisten lääkkeiden ja lääkeryhmien kohdalla.

#### Kirjallisuus:

- Aye, I. L., & Keelan, J. A. (2013). Placental ABC transporters, cellular toxicity and stress in pregnancy. *Chemico-biological interactions*, 203(2), 456-466
- Behravan, J., & Piquette-Miller, M. (2007). Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 3(6), 819-830.
- Daud, A. N., Bergman, J. E., Bakker, M. K., Wang, H., Kerstjens-Frederikse, W. S., de Walle, H. E., ... & Wilffert, B. (2015). P-glycoprotein-mediated drug interactions in pregnancy and changes in the risk of congenital anomalies: a case-reference study. *Drug safety*, 38(7), 651-659.
- Daud, A. N., Bergman, J. E., Oktor, M. P., Kerstjens-Frederikse, W. S., Groen, H., Bos, J. H., ... & Wilffert, B. (2017). Maternal use of drug substrates of placental transporters and the effect of transporter-mediated drug interactions on the risk of congenital anomalies. *PLoS One*, 12(3), e0173530.
- Ellfolk, M., Tornio, A., Niemi, M., Leinonen, M. K., Lahesmaa-Korpinen, A. M., & Malm, H. (2020a). Placental transporter-mediated drug interactions and offspring congenital anomalies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(5), 868-879.
- Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., ... & Hoffmaster, K. A. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 215.
- Mölsä, M., Heikkinen, T., Hakkola, J., Hakala, K., Wallerman, O., Wadelius, M., ... & Laine, K. (2005). Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 78(2), 123-131.