

Antidepressiva i graviditeten

Lars Henning Pedersen^{1,2} & Poul Videbech³

STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk-Obstetriske Afdeling Y, Klinisk Institut, Aarhus Universitetshospital, Skejby,
2) Afdeling for Epidemiologi, Aarhus Universitet, og
3) Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov

Medicinsk antidepressiv behandling af gravide er et problem, som læger i stigende grad skal tage stilling til. Depression under graviditeten er hyppig med en prævalens på 7-13%, og et stigende antal kvinder, der er i behandling med antidepressiva (AD) ønsker at blive gravide eller opdager, at de allerede er blevet det. Kvinders forbrug af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) i forbindelse med graviditet og fødsel er således ottedoblet i løbet af ti år sammenlignet med en stigning på 60% i den øvrige befolkning. I 2006 anvendte 2,4% gravide SSRI. I de konkrete tilfælde skal lægen overveje en række komplicerede og dårligt belyste forhold. Er behandling strengt nødvendig, findes der alternativer til AD, og hvis medicin er nødvendig: Hvor stor er risikoen for fostret ved de forskellige præparater?

Problemet er kompliceret, bl.a. fordi et antal undersøgelser tyder på, at det ikke at behandle en depression kan skade fostret, bl.a. pga. at den gravide får dårlig ernæring, ryger, drikker alkohol og har suicidaladfærd. Nogle studier tyder på, at de høje kortisolniveauer, som ses hos ca. 50% af alle deprimerede, kan skade fosteret.

Desuden fortsætter en ubehandlet depression under graviditeten ofte i puerperalperioden og kan kompromittere mor-barn-tilknytningen og barnets udvikling. Ydermere er risikoen for recidiv hos tidligere deprimerede kvinder meget høj under graviditeten og reduceres væsentligt ved profylaktisk AD-behandling [1]. Endelig skal man huske, at der er evidens for, at ikkefarmakologiske interventioner (kognitiv terapi og interpersonel terapi) er virksomme, om end svært tilgængelige pga. mangel på uddannede terapeuter i Danmark.

Disse forhold skal afvejes mod risikoen for spontane aborter, fostermisdannelser, perinatale komplikationer og senere såkaldte adfærdsteratologiske manifestationer.

Problematikken er således behandlet bl.a. i kliniske retningslinjer [2], fra Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik og i Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Senest har Institut for Rationel Farmakoterapi argumenteret for, at man udelukkende skulle bruge de ældre tricykliske antidepressiva (TCA). Forskellen mellem de forskellige retningslinjer illustrerer, hvor vanskeligt det er at vurdere de forskellige resultater. Baggrunden og

de mest betydende nyere undersøgelser vil blive gennemgået i det følgende.

STUDIER

Placentabarrieren

Alle AD passerer placentabarrieren i varierende grad. For SSRI er ratioen mellem maternel og føtal koncentration målt til at være fra 0,29 til 0,89, lavest for sertralin og paroxetin, højest for citalopram og fluoxetin [3].

Spontan abort

Risikoen for spontan abort er muligvis øget med ca. 60% ved eksponering for AD (primært SSRI) (se bl.a. [4]). Der er imidlertid en lang række potentielle fejlkilder i undersøgelserne, bl.a. selektions- og publikationsbias, hvilket formentligt bevirker, at der er en tendens til at overestimere en eventuel sammenhæng.

Misdannelser

Fra 2005 og frem har man i en række større studier rapporteret om sammenhænge mellem SSRI og specielt hjertemisdannelser. Et postmarketingstudie fra GlaxoSmithKline om paroxetin resulterede i 2005 i en advarsel fra den amerikanske lægemiddelstyrelse mod brug af præparatet til gravide. Sammenhængen mellem hjertemisdannelser og paroxetin er senere bl.a. fundet i svenske data og i en metaanalyse [5]. En øget forekomst af hjertemisdannelser er også rapporteret for citalopram [6], sertralin [6, 7], fluoxetin og for SSRI generelt (se bl.a. [6, 8]), men disse studier er dog langt fra entydige. F.eks. fandt man i et dansk studie, at citalopram og sertralin, men ikke fluoxetin var associeret med septale hjertemisdannelser [6]. Sammenhængen er fundet ved ultralydundersøgelse af børn med hjertemislud, hvor man primært fandt mindre alvorlige hjertemisdannelser i form af bl.a. ventrikelseptumdefekter [9]. Samlet set kunne data tyde på en sammenhæng mellem SSRI og primært septale hjertemisdannelser, dog med en begrænset absolut risiko med et *number needed to harm* på omkring 200 [6]. Et dansk studie om bivirkninger gav ikke væsentlig ny viden, og der blev rapporteret ukritisk bl.a. om spontane hjertemisdannelser, uden at man i tilstrækkelig grad havde diskuteret oplagte fejlkilder som f.eks. informationsbias [10]. Bivirknings-

registreringer kan dog give glimrende information (se f.eks. [11]).

For TCA er hovedparten af studierne ældre, og resultaterne kan ikke direkte sammenlignes med de mange studier, der er publiceret om SSRI inden for de seneste ti år. I data fra det svenske fødselsregister fandt man, at clomipramin var associeret med septale hjertemisdannelser, og de senest opdaterede data fra registret underbygger en sammenhæng mellem TCA og hjertemisdannelser [12], men kausaliteten er usikker pga. *confounding by indication*. Der foreligger sparsomme eller ingen data om de øvrige AD, inkl. venlafaxin, og samlet er der ikke styrke til at kunne udelukke misdannelser og slet ikke hjertemisdannelser hos børn, hvis mødre har taget AD under graviditeten.

Den amerikanske psykiaterorganisation inkluderede i samarbejde med American College of Obstetricians and Gynecologists i en gennemgang af litteraturen i 2009, at eksisterende viden om SSRI-eksposition ikke giver konsistent information om specifik teratogen risiko. Bl.a. fremhævede man, at den underliggende sygdom eller livsstil kan forplumre billedet.

Vækst og præterm fødsel

AD har været associeret med bl.a. præterm fødsel [13] og lav fødselsvægt i nogle, men ikke alle, studier [14]. Der er forsøgt korrigeret for den underliggende depression, bl.a. ved *propensity-score*-matchning og sammenligning med en kontrolgruppe med psykiatrisk anamnese [13] med divergerende resultater.

Neonatale komplikationer

Både SSRI og TCA kan give neonatale komplikationer i form af bl.a. irritabilitet hos 15-30% af de eksponerede børn [15]. Grunden kan være serotonerg overstimulation, seponeringssymptomer [15] eller påvirkning af f.eks. noradrenalsystemet. Symptomerne kan forekomme timer til dage efter fødslen, men er selvlimiterende, og der er ikke beskrevet dødsfald. Af SSRI har specielt paroxetin været associeret med symptomerne i nogle, men ikke alle, studier [16]. I danske studier har man fundet en sammenhæng med SSRI og bl.a. lavere Apgar-score og indlæggelser på et neonatalt afsnit [13]. Mht. TCA er clomipramin i et upubliceret studie fundet at være overrepræsenteret i samme grad som paroxetin [11].

SSRI ser ud til at øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension (PPHN) [17]. PPHN opstår typisk umiddelbart efter fødslen i form af alvorlige respirationsproblemer hos barnet og er i visse opgørelser associeret med en mortalitet på 10% [17]. Dog fandt man i det oprindelige amerikanske studie om

SSRI og PPHN en mortalitet på 3%, og trods en betydelig oddsratio på 6,1 er den absolutte risiko begrænset pga. den lave forekomst på 3-6 pr. 1.000 SSRI-behandlede.

Hjerneudvikling

I eksperimentelle dyremodeller, primært med gnave, påvirker både TCA og SSRI den tidlige hjerneudvikling. Der er sparsomme data for mennesker for alle AD, men der er ikke fundet sammenhæng mellem AD og føtal hjerneudvikling målt på en række emotionelle og motoriske parametre [18]. I et amerikansk studie [18] og i et dansk [19] har man dog fundet associationer til let forsinket motorisk udvikling. Studierne er vanskelige at tolke på grund af mange fejlkilder, bl.a. manglende styrke samt *confounding by indication*, og der mangler fortsat meget viden om emnet [18]. Der er yderligere danske data på vej.

DISKUSSION

Pga. inkonsistente resultater og vekslende kvalitet af undersøgelserne er det ikke muligt at udforme enkle retningslinjer for AD i graviditeten. Da ingen AD er uden potentielle problemer, må man drøfte med den gravide, hvilke fordele og risici der er. Det er her vigtigt også at tage hensyn til kliniske erfaringer med tidligere antidepressiv effekt for den enkelte kvinde.

For SSRI handler det primært om den mulige risiko for hjertemisdannelser og neonatale komplikationer, herunder PPHN. Generelt er risikoen lav, men paroxetin er mest problematisk. Der mangler sikker evidens for eventuelle forskelle mellem de øvrige SSRI, hvor fluoxetin dog er bedst undersøgt. De få undersøgelser, der findes med TCA, tyder ikke på en gunstigere profil for dem end for SSRI mht. misdannelser og neonatale komplikationer, selvom man ikke



FAKTABOKS

1. Især praktiserende læger vil hyppigt skulle tage stilling til antidepressiv behandling af gravide.
2. Brugen af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) er blevet koblet til øget forekomst af hjertemisdannelser, men dels er sammenhængen usikker bortset fra for paroxetins vedkommende, dels er den absolutte risiko meget lav, med *number needed to harm* på omkring 200.
3. Op mod en tredjedel af alle eksponerede nyfødte får godartede og selvlimiterende symptomer i neonatalperioden (sitren, respirationsproblemer etc.).
4. Persisterende pulmonal hypertension (PPHN) er en frygtet, men meget sjælden komplikation.
5. Der er ikke basis for generelt at anbefale udskiftning af SSRI med tricykliske antidepressiva under graviditeten.
6. Ved behandling af gravide med antidepressiv medicin skal alternative behandlinger (bl.a. psykoterapi) overvejes.
7. Man skal tage tidligere sygehistorie og behandlinger i betragtning, når man sammenholder risici for fostret med risici for både den gravide og fosteret ved ikke at behandle.
8. Det er vigtigt, at gravide, der evt. skal behandles med antidepressiva, orienteres grundigt om disse forhold samt om, at misdannelser, PPHN etc. også kan forekomme, selv hvis man ikke behandler. Formentlig kan en ubehandlet depression også have skadelig indflydelse på fostret.



Føtal hjerteskaning. Foto: Olav Bjørn Petersen.

kan udelukke, at PPHN primært er koblet til effekten på serotoningenoptagelse, som er forskellig for de enkelte TCA. Effekten på barnets senere udvikling er utilstrækkeligt undersøgt for både SSRI og TCA, men de tilgængelige data tyder i værste fald kun på en meget begrænset effekt. I dag må SSRI således anses for at være de bedst undersøgte AD mht. graviditetseksponering, også langt bedre end TCA, selvom sidstnævnte har været på markedet i meget længere tid.

Ved brug af AD til gravide kan man til en vis grad tage højde for eventuelle komplikationer; f.eks. kan udvidet hjerteskaning i forbindelse med de rutinemæssige misdannelsesskanninger anbefales med henblik på at detektere hjertemisdannelser. For eventuelle neonatale komplikationer vedkommende er grundig information til kvinden mht. symptomer, som barnet eventuelt kan få, vigtig. En sammenhængen mellem SSRI og PPHN ses kun sjældent. Tilstanden viser sig umiddelbart efter fødslen, og fordrer primært information til obstetrikere og neonatologer.

Der er som nævnt ikkefarmakologiske alternativer til AD, og disse alternativer kan være tilstrækkelige og gode behandlinger. Dog har en del af de gravide kvinder stadig behov for medicinsk behandling, og i de tilfælde kan visse SSRI eller TCA anvendes i henhold til de eksisterende retningslinjer, der løbende opdateres. I den forbindelse er det vigtigt at indtænke kvindens tidligere erfaringer med bestemte præparaters effekt eller mangel på samme. Der er imidlertid ikke på baggrund af litteraturen belæg for generelt at tilråde, at alle gravide med depression skal skifte behandling fra SSRI til TCA. Dels er vores viden om disse stoffers teratogenicitet for begrænset, dels vil det i mange tilfælde medføre uacceptabelt svære bivirkninger og nonkomplians.

Emnet fordrer, at man nøje afvejer den eksisterende evidens, og at man ikke drager forhastede konklusioner baseret på individuelle studier. Under alle omstændigheder bør en eventuel risiko vurderes bl.a. i forhold til den absolutte risiko ved medicinen og

problemerne for mor og barn ved ubehandlet depression. Selvmord er heldigvis sjældent blandt gravide kvinder, men i England udgjorde de dog 28% af de materielle dødsfald i perioden 1997-1999 [20], hvilket understreger behovet for en nuanceret holdning til brug af antidepressiva i graviditeten.

KORRESPONDANCE: Poul Videbech, Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov, 8240 Risskov. E-mail: videbech@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. februar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Tak til Olav Bjørn Petersen for ultralydbillede.

LITTERATUR

- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
- Nielsen RE, Stage KB, Christensen PM et al. Medikamentel behandling af depression under graviditet eller amning. *Ugeskr Læger* 2007;169:1442-4.
- Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
- Einarson A, Choi J, Einarson TR et al. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:452-6.
- Wurst KE, Poole C, Ephross SA et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:159-70.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569.
- Louik C, Lin AE, Werler MM et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2675-83.
- Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *J Clin Epidemiol* 2010;2:29-36.
- Merlob P, Birk E, Sirota L et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:837-41.
- Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Res Notes* 2010;3:176.
- Sanz EJ, las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
- Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010;40:1723-33.
- Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:949-54.
- Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005;25:595-604.
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 2005;293:2372-83.
- Dubnov-Raz G, Koren G, Finkelstein Y. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in pregnancy and neonatal adverse events. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:394, 394-5.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, van Marter LJ et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2006;354:579-87.
- Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2011;128:1-9.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010;125:e600-8.
- Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull* 2003;67:219-29.