

# Antipsykotika i graviditeten – skades barnet?

Reservelæge Camilla Dehn & overlæge Kim P. Dalhoff

Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling, og  
Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed

## Resume

Behandling med antipsykotika betyder, at kvinder med psykoser i dag ofte er så velbehandlede, at mange i lighed med raske kvinder ønsker at stifte familie. Dette bringer den behandlende læge i et dilemma, da virkningen af antipsykotika på fosteret ofte ikke er tilstrækkeligt undersøgt. I denne oversigtsartikel gennemgås litteraturen på området inklusive undersøgelsesdesign, antal eksponerede kvinder og risici for fosteret for de ti mest solgte antipsykotika i Danmark. I de få foreliggende undersøgelser med de nævnte antipsykotika har man ikke med sikkerhed påvist teratogene bivirkninger. Imidlertid bør man som udgangspunkt undgå anvendelse af antipsykotika i første trimester. Er dette uundgåeligt, bør man anvende laveste dosis i kortest mulig tid, og den gravide bør følges med hyppig obstetrisk kontrol og om muligt føde på en afdeling, hvor der er mulighed for assistance fra en neonatalafdeling.

Lægemiddelrådgivningen modtager jævnligt spørgsmål fra læger om gravide kvinders brug af antipsykotika og mulige skadelige virkninger på det ufødte barn. Den største risiko for fosteret er teratogenicitet, men der ses også perinatale syndromer af forbigående varighed (tremor, hypertonicitet, irritabilitet, takykardi og kramper) og postnatale længerevarende adfærdsforstyrrelser [1, 2].

De nyere atypiske antipsykotika, der blev introduceret i midten af 1990'erne, har færre ekstrapyramidale bivirkninger end de typiske [1, 3] og har resulteret i en øget fertilitetsrate hos kvinder med psykoser, primært skizofreni. Prævalensen af skizofreni hos kvinder er maksimal i alderen 25-35 år [3]. Mange kvinder får børn i denne alder, og man må derfor forvente, at også skizofrene kvinder bliver gravide. Nogle skizofrene kvinder i den fødedygtige alder er i dag så velbehandlede, at mange i lighed med raske kvinder ønsker at stifte familie. Dette til trods for at en graviditet ofte kan forværre psykosen, og at mange patienter med skizofreni har svært ved at leve op til en forsvarlig moderrolle. Mangel på prospektive, kontrollerede undersøgelser om mulige skadelige virkninger hos det ufødte barn ved intrauterin eksposition for antipsykotika bringer lægen i et dilemma, når disse patienter skal rådgives [1-4].

I det følgende gennemgås tilgængelig litteratur, og der gives en vejledende opsummering af den nuværende viden inden for området.

## Materiale og metoder

Litteratursøgningen er foretaget i PubMed (MeSH-søgning) og Cochrane-databasen. Følgende søgetermer er benyttet: *antipsychotic agents AND pregnancy* (121 hits), *antipsychotic agents AND teratogens* (6 hits), (*olanzapine OR risperidone OR chlorprothixen OR lithium OR clopenthixol (=zuclopenthixol) OR perphenazine OR clozapine OR ziprasidone OR quetiapin OR haloperidol*) *AND pregnancy* (189 hits) samt (gentagelse af den sidste søgeprofil med *AND teratogens* i stedet for *pregnancy* (7 hits). Der er herudover foretaget en begrænsning af søgningen ved kun at medtage engelsksprogede artikler, som indeholder et abstrakt, og som vedrører mennesker. Der er foretaget manuel gennemgang af artiklernes referencelister. Ved udvælgelsen af lægemidler er anvendt Lægemiddelstyrelsens statistik over alle solgte antipsykotika i Danmark 2004 [5] med fokus på de ti mest solgte i perioden og den mulige risiko for bivirkninger hos fosteret. Eventuelle bivirkninger hos moderen er ikke medtaget. Lithium er ikke traditionelt betragtet som et antipsykotikum, men præparatet optræder i Lægemiddelstyrelsens statistik over solgte antipsykotika. I Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) har lithium identisk kode med øvrige antipsykotika ned til tredje niveau.

US Food and Drug Administration (FDA) har udarbejdet fem forskellige kategorier, som anvendes til vurdering af graden af risiko for fosteret, hvis moderen indtager det pågældende præparat i graviditeten [6]. Risikoen kategoriseres i A, B, C, D og X (**Tabel 1**). Kategoriseringen finder sted, når lægemidlet bliver registreret af FDA, men kan siden ændres, såfremt der kommer ny dokumentation fra lægemiddelproducenten. FDA tager ikke selvstændigt initiativ til at ændre et lægemiddels risikokategori.

I **Tabel 2** ses en top 10-liste over de inkluderede lægemidler, og i **Tabel 3** ses en oversigt over antallet af studier, eksponerede gravide og mulig risiko for fosteret ved brug af anti-

**Tabel 1.** Food and Drug Administration-risikokategorier.

- |    |  |
|----|--|
| A. | I kontrollerede forsøg med kvinder er der ikke påvist risiko for fosteret  |
| B. | I dyrereproduktionsstudier har man påvist en føtal risiko, men der er ingen kontrollerede studier med gravide kvinder.<br>Alternativ: I dyrereproduktionsstudier har man påvist skadelige virkninger på fosteret, men resultaterne har ikke kunnet bekræftes i kontrollerede studier med gravide kvinder |
| C. | I dyrereproduktionsstudier har man påvist skadelige virkninger på fosteret, og der er ingen kontrollerede studier på gravide kvinder.<br>Alternativ: Studier på gravide kvinder og dyr foreligger ikke   |
| D. | Der er evidens for føtal risiko hos menneskefosteret   |
| X. | Studier på dyr eller mennesker har resulteret i misdannelser hos fosteret. Risikoen ved anvendelse under graviditet overstiger enhver mulig fordel   |

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Karakteristika for de ti mest solgte antipsykotika i Danmark i 2004.

Generisk navn	Handelsnavn	Type (typisk/atypisk)	Solgt mængde (1.000 DDD) Danmark 2004	Risikokategori
Olanzapin	Zyprexa	Atypisk	6.272	C
Risperidon	Risperdal	Atypisk	2.377	C
Chlorprothixen	Truxal	Typisk	2.219	C
Lithium	Litarex Litiumkarbonat	–	2.206	D
Zuclopenthixol	Cisordinol	Typisk	1.886	C
Perphenazin	Trilafon	Typisk	1.533	C
Clozapin	Clozapine »Al- pharma« Leponex	Atypisk	1.292	B
Ziprasidon	Zeldox	Atypisk	1.287	C
Quetiapin	Seroquel	Atypisk	1.191	C
Haloperidol	Aloperidin Serenase	Typisk	1.075	C

DDD = definerede døgdoser.

psykotika i graviditeten. I Tabel 3 er der kun medtaget de præparater, for hvilke der findes litteratur. Studier, som ikke er medtaget i referencelisten, er også inkluderet.

### Olanzapin

Olanzapin er et atypisk antipsykotikum i risikokategori C. Ifølge litteraturen er 123 børn blevet eksponeret for olanzapin, og de fleste studier er kasuistiske meddelelser eller data fra producenten.

En kvinde indtog olanzapin i hele graviditeten, mens to kvinder startede behandling i hhv. 18. og 23. graviditetsuge [7-9]. Alle fødte velkøbte børn med normal udvikling. I en database fra producenten fandt man 37 graviditeter, hvor fosteret havde været eksponeret for olanzapin [10]. Der var ingen rapporter om misdannelser, men en enkelt dødfødsel skyldtes sygdom hos moderen og misbrug af diverse farmaka i graviditeten. Samme producent fandt ved gennemgang af 11 olanzapineksponerede gravide kvinder et tilfælde med dysplastisk nyre hos barnet, et barn med Downs syndrom og et barn med hjertemislid. Sidstnævnte døde pludseligt efter to måneder [10].

I et post marketing-overvågningsstudie fandt man 18 graviditeter, hvor 11 gravide indtog olanzapin i første trimester, og tre gravide indtog olanzapin i andet og/eller tredje trimester [11]. Resultatet var 11 normalfødte børn, to spontane og tre provokerede aborter. I et tilfælde var resultatet ukendt, og i et andet tilfælde var det usikkert, om barnet havde været eksponeret. Ved en af de provokerede aborter fjernede man barnet pga. myelomeningocele. Der var ingen øvrige rapporterede misdannelser.

I en prospektiv kohorteundersøgelse fra 2005 fandt man ingen signifikante forskelle i antallet af misdannelser, spon-

tane og provokerede aborter eller dødfødsler blandt 60 børn, der havde været eksponeret for olanzapin i første trimester, sammenlignet med kontrolgruppen [3]. Undersøgelsen inkluderede ikke opfølgning mhp. mulige langvarige bivirkninger.

Selv om der ikke er beskrevet medfødte misdannelser ved intrauterin eksponering for olanzapin, er det undersøgte materiale for lille til, at man kan fastsætte en føtal risiko. I enkelte kasuistikker har man berettet om normalfødte børn, og i to prospektive studier [3, 10] har man ikke fundet øget risiko for misdannelser, aborter eller dødfødsler sammenlignet med risikoen hos baggrundsbefolkningen.

### Risperidon

Risperidon er et atypisk antipsykotikum i risikokategori C. I Tabel 3 ses det, at 62 børn har været eksponeret. Der findes et enkelt prospektivt kohortestudie med 49 eksponerede børn. To kvinder indtog risperidon i hele graviditeten, mens en kun var i behandling i 6.-7. uge [12, 13]. Alle fødte til termin velkøbte børn med senere normal udvikling [12, 13]. I et stort post marketing-studie beskrev man resultatet af ti graviditeter hos ni kvinder, der var i behandling med risperidon [14]. Der var syv levendefødte børn og tre provokerede aborter. Der var ingen rapporterede misdannelser blandt de levendefødte. I en prospektiv kohorteundersøgelse fra 2005 var der ingen signifikante forskelle i antal af misdannelser, spontane og provokerede aborter eller dødfødsler blandt 49 graviditeter, hvor den gravide var blevet behandlet med risperidon i første trimester, sammenlignet med kontrolgruppen [3].

Selv om ovenstående giver anledning til optimisme, kræves der flere kontrollerede undersøgelser, før risperidon kan betegnes som sikkert anvendeligt [12-14].

### Chlorprothixen

Chlorprothixen er et typisk antipsykotikum i risikokategori C. Der findes ingen litteratur på området.

### Lithium

Lithium tilhører risikokategori D og er bortset fra elektrochok det sikreste førstevalgspræparat til behandling af bipolar sygdom under en graviditet [15]. Endnu foreligger der kun et enkelt prospektivt studie, som omhandler føtale bivirkninger, mens de fleste observationer vedrørende teratogenicitet og neonatal toksicitet stammer fra kasuistiske meddelelser og retrospektive undersøgelser.

Gennem de seneste 30 år har der været modstridende oplysninger om og undersøgelser af lithiums teratogene effekt. Et lithiumbabyregister blev grundlagt i Danmark i 1968 og senere udvidet internationalt [16]. I registeret indsamlede man data fra dokumenterede tilfælde af første trimester-eksponering for lithium. I 1977 omfattede registeret 183 spædbørn, hvor 20 (11%) havde større medfødte misdannelser. Af de 20 havde 15 kardiovaskulære defekter, inklusive fem, der havde den meget sjældne Ebsteins anomali [15, 17]. Man vurderede,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

at børn eksponeret for lithium havde 10% øget risiko for kardiale misdannelser [18], og at forekomsten af Ebsteins anomali var 400 gange forøget hos disse børn. Registeret er senere blevet kritiseret, fordi det var baseret på retrospektive, frivillige, indberetninger, hvorfor man må forvente en betydelig underreportering, især for normalfødte lithiumbabyer [18, 19].

Også i dyreforsøg har der været modstridende resultater [20]. Der er beskrevet ganespalte, ydre øre-misdannelser og øjenmisdannelser hos pattedyr. I andre studier har man hos samme dyreart ikke kunnet påvise teratogenicitet [21]. I et kohortestudie beskrev man 59 børn, der var blevet eksponeret for lithium i første trimester. Ingen havde Ebsteins anomali, men der var signifikant flere hjertemisdannelser i gruppen end i kontrolgruppen. Det blev estimeret, at lithiumeksponerede børn har otte gange øget risiko for kongenitte hjertemisdannelser i forhold til ikkelithiumeksponerede børn [22]. I en prospektiv multicenterundersøgelse med 148 kvinder, som alle indtog lithium i graviditeten, fandt man ingen signifikante forskelle mellem lithiumgruppen og kontrolgruppen ved følgende parametre: antal levendefødte børn, større misdannelser hos børnene, spontane og provokerede aborter, ektopiske graviditeter og præmaturitet [19]. Et foster i lithiumgruppen fik ved føtal ekkokardiografi i 18. uge påvist Ebsteins anomali, og graviditeten blev afbrudt.

Selv om man har påvist en øget risiko for medfødte misdannelser hos lithiumbørnene, er denne risiko mindre end oprindeligt rapporteret fra det danske lithiumbabyregister [19, 21].

Det er veldokumenteret, at lithium virker toksisk i neonatalperioden [20]. Følgende symptomer er beskrevet: sløvhed, hypotoni, apnø, cyanose, bradykardi, supraventrikulær takykardi, struma, myksødem, nefrogen diabetes insipidus, hypoglykæmi, hyperbilirubinæmi, spisevægring, svage neonatale reflekser og høj fødselsvægt [15, 17, 20, 23]. De fleste af disse babyer har brug for overvågende behandling i 10-14 dage, indtil lithium er totalt elimineret. For at undgå disse symptomer kan lithium seponeres et par dage før termin, alternativt bør dosis reduceres med 25% før fødslen [17].

Lithium bør om muligt undgås i graviditeten, specielt i første trimester, men man bør foretage en individuel *risk benefit*-vurdering. Patienter, som ønsker graviditet og ønsker at fortsætte behandling med lithium, skal informeres om den øgede risiko for hjertemisdannelser og andre mulige misdannelser, og de bør følges tæt obstetrisk og tilbydes udvidet ultralydskanning og føtal ekkokardiografi i 16.-20. uge [15, 17, 19, 20].

### Zuclopenthixol

Zuclopenthixol er et typisk antipsykotikum i risikokategori C. Der findes ingen litteratur på området.

### Perphenazin

Perphenazin er et typisk antipsykotikum i risikokategori C. Af Tabel 3 fremgår det, at 1.506 børn har været eksponeret. I den

**Tabel 3.** Opgørelse over antal studier, eksponerede gravide samt mulig risiko for fosteret ved brug af navngivne antipsykotika i graviditeten.

Præparat	Type af studie	Antal studier	Antal eksponerede	Risiko <sup>a</sup>
Olanzapin	K	4	4	-
	PM	1	11	+
	PK	1	60	-
	PP	1	37	-
Risperidon	RP	1	11	+ (+)
	K	3	3	-
	PK	1	49	-
Lithium	PM	1	1	-
	F	1	60	-
	K	14	14	+ (+)
Perphenazin	P	1	148	-
	R	1	118	+
	KO	1	59	+
	DR	1	197	-
Clozapin	PK	1	1.309	-
	K	10	10	(+)
Quetiapin	PK	1	6	-
	K	3	3	-
Haloperidol	PK	1	36	-
	K	3	3	+ (+)
	P	1	188	-
Lithium	R	1	98	-
	P	1	188	-

DR = dobbeltblindet, randomiseret; F = opfølgningsstudie; K = kasuistik; KO = kohorte; P = prospektiv, multicenter; PK = prospektiv kohorte; PM = post marketing; PP = prospektiv opgørelse fra producent; R = retrospektiv undersøgelse; RP = retrospektiv opgørelse fra producent.

a) +: risiko for teratogenicitet

(+): neonatal toksicitet

-: ingen risiko

dobbeltblinde, randomiserede undersøgelse var fokus rettet mod en sammenligning af perphenazins og metoclopramidets kvalmestillende effekt og ikke mod eventuelle bivirkninger hos fosteret [24]. Man fandt ingen signifikante forskelle i antallet af misdannelser, perinatal mortalitet, fødselsvægt og senere udført intelligencetest i fireårsalderen hos 1.309 børn, der havde været eksponeret i første trimester, sammenlignet med hos ikkeeksponerede [25]. Der var en let øget forekomst af kardiovaskulære misdannelser hos eksponerede.

Perphenazin har i mange år været brugt som antiemetikum i graviditeten, og der har ikke været observeret bivirkninger hos nyfødte [24]. Dosis ved anvendelse mod kvalme er dog lavere end den terapeutiske dosis ved psykotiske tilstande.

Pga. den stadig meget begrænsede evidens på området kan man ikke drage egentlige konklusioner, og der må flere kontrollerede undersøgelser til, særligt mhp. den mulige øgede risiko for kardiovaskulære misdannelser.

### Clozapin

Clozapin er et atypisk antipsykotikum i risikokategori B. Litteraturen er begrænset til kasuistiske meddelelser og et enkelt prospektivt kohortestudie fra 2005, hvor man ikke fandt signifikante forskelle i antal misdannelser, spontane og provoke-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rede aborter eller dødfødsler blandt seks børn, der havde været eksponeret for clozapin i første trimester, sammenlignet med en kontrolgruppe [3]. I flere kasuistikker har man skrevet om velkøbte børn, der intrauterint havde været eksponeret for clozapin [26-30]. I to tilfælde fik barnet *floppy infant syndrom* (hypotermi, hypotoni, respirationsdepression, kramper og apnø) få timer efter fødslen [27, 31]. I et tilfælde havde man mistanke om samtidig indtagelse af lorazepam i graviditeten som årsag [27]. I to andre tilfælde mente man, at symptomerne kunne skyldes umoden føtal lever, abstinens eller hypoksisk encefalopati efter intrauterin eksposition for clozapin [28, 31]. Et af børnene havde mangelfuld udvikling af venstre testikel og hernie i linea alba. Det kunne ikke fastslås, om dette var en teratogen effekt af clozapin [31].

En kvinde indtog clozapin i hele graviditeten og fødte til termin et dødfødt barn uden misdannelser [32]. Det var ikke muligt at konkludere, om dødfødslen skyldtes eksposition for clozapin, moderens grundsygdom, dårlig ernæring eller en kombination.

Der er ingen sikker evidens for, at clozapin er teratogen, men evidensen er sparsom. Dosis bør reduceres hen mod forventet termin for at undgå sedative effekter og *floppy infant syndrom* [30].

### Ziprasidone

Ziprasidone er et atypisk antipsykotikum i risikokategori C. Der findes ingen litteratur på området.

### Quetiapin

Quetiapin er et atypisk antipsykotikum i risikokategori C. Som det fremgår af Tabel 3 foreligger der kun tre kasuistikker og en enkelt prospektiv kohorteundersøgelse, i alt er drejer det sig om 39 eksponerede. To kvinder, som var i behandling med quetiapin under hele graviditeten, og en kvinde, som var i behandling fra ottende uge, fødte alle velkøbte børn, hvis udvikling var normal [12, 33, 34]. I en nyere prospektiv kohorteundersøgelse fandt man ingen signifikante forskelle i antallet af misdannelser, spontane og provokerede aborter eller dødfødsler blandt 36 quetiapineksponerede sammenlignet med en kontrolgruppe [3].

Der er stadig begrænset viden om quetiapins virkning på det ufødte barn, og man kan ikke drage konklusioner ud fra få kasuistikker og en enkelt prospektiv undersøgelse. Endnu har man heller ikke undersøgt de mulige langsigtede effekter hos børn, der var eksponeret for quetiapin i føtallivet [33, 34].

### Haloperidol

Haloperidol er et typisk antipsykotikum i risikokategori C. Der findes ingen kontrollerede undersøgelser, og kun 289 børn har været eksponeret. Hos mus, rotter, kaniner og hunde har haloperidol ikke været teratogen i reproduktionsstudier [16]. Der er beskrevet svære ekstremitetsdeformiteter hos et præmaturt barn, som døde to timer efter fødslen. Moderen havde

taget haloperidol indtil syvende graviditetsuge, men havde også indtaget andre medikamenter med mulig teratogen effekt [35]. I andre studier har man ikke kunnet påvise sammenhæng mellem maternelt forbrug af haloperidol i graviditeten og øget risiko for misdannelser hos barnet [36, 37]. Der er heller ikke observeret signifikante forskelle i fødselsvægt, graviditetslængde og føtal eller neonatal mortalitet mellem eksponerede og en kontrolgruppe af ikkeeksponerede [36].

I et nyt prospektivt studie fra 2005 fandt man ingen signifikante forskelle i hyppigheden af større misdannelser, spontane aborter, ektopiske graviditeter eller dødfødsler blandt en gruppe kvinder, der havde været eksponeret for haloperidol og en haloperidolanalog i graviditeten, sammenlignet med en kontrolgruppe [38]. Dette studie kunne give anledning til at risikoklassifikationen for haloperidol blev ændret fra C til A. Ifølge henvendelse til FDA er dette dog ikke sket (endnu).

Tardiv dyskinesi hos en nyfødt er beskrevet [39]. Moderen havde indtaget haloperidol i hele graviditeten. Barnet kom sig efter 21 dage. Mekanismen bag tardiv dyskinesi er ukendt, men kan både være toksisk udløst eller abstinensudløst. I et studie blev der beskrevet 63 kvinder, som alle fik haloperidol under fødslen. Ingen af de nyfødte havde bivirkninger [40].

Sammenfattende er der ikke noget, der peger i retning af, at haloperidol repræsenterer en større teratogen risiko hos mennesket. Patientmaterialet er dog begrænset. En mulig risiko for ekstremitetsdefekter kan ikke udelukkes, hvorfor man evt. kan foretage en udvidet ultralydskanning med fokus på fosterets ekstremiteter hos kvinder, som har taget haloperidol i første trimester [38].

### Diskussion

Alle antipsykotika passerer placenta, og man bør altid overveje en evt. ugunstig effekt på fosteret, før behandling indledes [1, 2]. Er kvinden allerede i behandling ved graviditetens indtræden, må man foretage en individuel vurdering af risikoen for fosteret ved fortsat eksponering sammenholdt med risikoen for både mor og barn i tilfælde af ubehandlet psykiatrisk lidelse. Man har ikke med sikkerhed kunne fastslå teratogen effekt af ovenstående antipsykotika, da materialet er for sparsomt. I de få tilfælde, hvor der har været mistanke om årsagssammenhæng, har undersøgelserne ikke været store nok til, at man kan udelukke, at resultaterne kan bero på tilfældigheder.

Den fortsatte anvendelse af antipsykotika uden viden om risici hos gravide rejser seriøse kliniske og etiske bekymringer [4], og som udgangspunkt bør man undgå antipsykotika i første trimester. Er dette uundgåeligt, bør man anvende laveste dosis i kortest mulig tid [1], og den gravide bør følges tæt obstetrisk og om muligt føde på en afdeling, hvor der er mulighed for assistance fra en neonatalafdeling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 11. september 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

## Litteratur

1. Trixler M, Gati A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65:1193-206.
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
3. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444-9.
4. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004411.
5. www.laegemiddelstyrelsen.dk /oktober 2005.
6. <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf> okt 2005.
7. Malek-Ahmadi P. Olanzapine in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1294-5.
8. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:78-80.
9. Mendhekar DN, War L, Sharma JB et al. Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:122-3.
10. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:399-403.
11. Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL et al. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol* 2001;15:265-71.
12. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M et al. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:603-5.
13. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002;63:76-7.
14. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL et al. The safety of risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 1998;13:413-8.
15. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR, Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 6:57-64.
16. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 2005: 751-932.
17. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA et al. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:245-9.
18. Zalstein E, Koren G, Einarson T et al. A case-control study on the association between 1st trimester exposure to lithium and ebsteins-anomaly. *Am J Cardiol* 1990;65:817-8.
19. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-3.
20. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;132:441-4.
21. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR et al. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J* 1973;2:135-6.
22. Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68:134-9.
23. Zegers B, Andriessen P. Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003;162:348-9.
24. McGarry JM. A double-blind comparison of the anti-emetic effect during labour of metoclopramide and perphenazine. *Br J Anaesth* 1971;43: 613-5.
25. Slone D, Siskind V, Heinonen OP et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128: 486-8.
26. Gupta N, Grover S. Safety of clozapine in 2 successive pregnancies. *Can J Psychiatry* 2004;49:863.
27. DiMichele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry* 1996;11:214.
28. Stoner SC, Sommi RW, Jr., Marken PA et al. Clozapine use in two full-term pregnancies. *J Clin Psychiatry* 1997;58:364-5.
29. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993;150:168-9.
30. Barnas C, Bergant A, Hummer M et al. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; 151:945.
31. Karakula H, Szajer K, Rpila B et al. Clozapine and pregnancy – a case history. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:303-4.
32. Mendhekar DN, Sharma JB, Srivastava PK et al. Clozapine and pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:850.
33. Tenyi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002;159:674.
34. Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI et al. Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003;160:588-9.
35. McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA* 1975;231:62-4.
36. Vanwaes A, VANDEVEL E. Safety Evaluation of Haloperidol in Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969;9:224-7.
37. Hanson JW, Oakley GP, Jr. Letter: Haloperidol and limb deformity. *JAMA* 1975;231:26.
38. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:317-22.
39. Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2253-5.
40. Ayd FJ, Jr. Haloperidol: fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972;33:459-69.

## Forstyrrelse i bearbejdning af auditive impulser fra ørerne: auditory processing disorder

Speciallægekonsulent Birger Koefoed-Nielsen & overlæge Svend Erik Søgaard Andersen

Holstebro Sygehus, Høreklinikken, og Aalborg Sygehus, Høreklinikken

Udtrykket *auditory processing* refererer til den bearbejdning i centralnervesystemet (CNS), som de auditive impulser fra

ørerne undergår, før de danner grundlag for de videre såkaldte *higher order*-processer (kognitive funktioner, sprogforståelse, hukommelse etc.). *Auditory processing disorder* (APD) er således forstyrrelser i denne bearbejdning. Det populære udtryk: »Ørerne hører, men hjernen forstår ikke«, dækker over, at de fleste af patienterne trods normalt audiogram, normale stapediusreflekser og normal taleaudiometri i ro virker hørehæmmede. De har problemer med taleforståelse, når der