

SSRI og graviditet

Tahmineh Hassanzadeh¹, Lars Henning Pedersen² & Poul Videbech¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Afdeling Q – Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital
2) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V09130567

Forbruget af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) er steget i de seneste år, også blandt gravide kvinder. Op til 12,8% af de gravide kan have depression eller depressive symptomer [1], og ca. 3% af de gravide indtager antidepressiv medicin (AD) [2]. SSRI (fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, escitalopram) er det mest brugte AD blandt gravide. Gravide, der indtager AD, er oftest ældre, rygere og har lavere uddannelse og indkomst end gravide, der ikke indtager AD [3]. En ubehandlet depression under en graviditet kan medføre en livsstil, som i sig selv kan være skadelig for fostret, herunder dårlig ernæring, rygning, alkoholindtagelse [4] og i sjældne tilfælde suicidaladfærd [5]. På den anden side passerer SSRI placentabarrieren [6], og medfører dermed risiko for skadelig påvirkning af fostret.

Formålet med denne artikel er at give et overblik over den nyeste evidens vedr. SSRI-behandling hos gravide, der har unipolar depression, og bygger videre på en tilsvarende publikation fra 2011 [7].

SPONTAN ABORT

I flere studier forbindes indtagelse af SSRI under en graviditet med en signifikant øget risiko for spontan abort (SA) [8-10], hvor der tidligere ikke er fundet en association [11]. Ved brug af mere end ét AD er der en fordoblet risiko for SA [8]. Data er baseret på udleverede recepter og ikke på det faktiske forbrug af medicin. Der er ikke taget højde for potentielle konfoundere som f.eks. rygning [8]. I en metaanalyse fra 2013 fandt man ikke en signifikant øget risiko for SA

hos gravide, der havde været eksponeret for AD [12], hvilket er i overensstemmelse med resultaterne af et nyt dansk studie [13].

DØDFØDSEL OG NEONATAL DØDELIGHED

I et stort dansk studie fra 2013 [3] fandt man ingen øget risiko for dødfødsel eller neonatal dødelighed hos gravide i SSRI-behandling. I dette registerstudie, hvor compliansen er ukendt, kan SSRI-forbruget være overestimeret, hvilket kan maskere en potentiel association. I et andet studie med patienter fra de nordiske lande påviste man heller ingen association mellem indtagelse af SSRI og dødfødsel, neonatal eller postneonatal dødelighed [14], men der var de samme begrænsninger som i ovennævnte danske studie [3].

MISDANNELSER

I en metaanalyse fra 2013 fandt man ikke signifikant øget generel risiko for medfødte misdannelser hos fosteret ved SSRI-eksponering under graviditeten, men øget forekomst af hjertemisdannelser, specielt septale defekter [15].

I 2011 fandt man i et finsk studie [16] en øget risiko på 0,5% for ventrikelseptumdefekt hos børn af gravide, der havde været behandlet med fluoxetin. Citalopram gav i samme studie en signifikant øget risiko for neuralrørsdefekt hos fostret. Information om medicinkomplians og hvornår i graviditeten, kvinderne reelt indtog medicinen, mangler imidlertid. Grundet få cases (neuralrørsdefekt) kan der være tale om tilfældige associationer, men det kan også tænkes, at prænatal diagnostik med efterfølgende abort af anencefale fostre slører sammenhængen.

I et dansk retrospektivt studie fra 2012 med ca. 850.000 gravide påviste man en øget risiko for hjertemisdannelser ved indtagelse af SSRI, specielt i første trimester [17]. Man fandt en fordoblet signifikant risiko for atrieseptumdefekt og for ventrikelseptumdefekt. Hos gravide, som pauserede deres SSRI fra før graviditeten, var der imidlertid også en forøget risiko for, at fostret ville få hjertemisdannelser, hvilket kan tyde på, at den forøgede risiko skyldes f.eks. livsstilsforhold, som er associeret til depression, den underliggende depression eller informationsbias [17]. Uanset dette er den absolutte risiko for disse hjertemisdannelser i baggrundsbefolkningen på få promille, og flere af disse misdannelser er potentielt



FAKTABOKS

Behandling af gravide med depression bør ske i samråd med en psykiater og en obstetriker.

Kvinder med kendt tilbagevendende depression bør rådgives/behandles i specialklinikker for affektive lidelser, da de har en øget risiko for udvikling af depression under graviditeten eller post partum.

Den gravide skal informeres grundigt om fordele/ulempen ved brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI).

Andre behandlingsformer som elektrochokbehandling og kognitiv terapi bør overvejes.

Ved SSRI-indtagelse skal den gravide følges tæt under graviditeten mht. udvikling af komplikationer.

SSRI-eksponering under en graviditet kan muligvis medføre øget risiko for spontan abort, hjertemisdannelser (især paroxetin og fluoxetin), præterm fødsel og lav fødselsvægt samt neonatale symptomer. Mange af resultaterne viser en lille forøget risiko ift. baggrundsbefolkningen.

Sundhedspersonale skal især efter fødslen være observante på persisterende pulmonær hypertension og det neonatale SSRI-syndrom.

asymptomatiske og opdages kun i forbindelse med ekkokardiografi.

I en undersøgelse fra 2013, hvor 3.000 gravide indtog AD i første trimester, fandt man ikke en signifikant øget risiko for medfødte misdannelser [18]. Dog er der ufyldstgørende rapportering vedr. medicinforbrug og alkoholindtagelse. I et andet studie fra 2013 fandt man heller ikke en association mellem SSRI-forbrug i første trimester og medfødte hjertemisdannelser [19].

LAV FØDELSVÆGT OG PRÆTERM FØDSEL

Et studie fra 2012 viste en øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt hos børn, der havde været eksponeret for SSRI in utero [20]. Studiet manglede information om sværhedsgraden af depressionen, og data er indhentet fra et universitetshospital, hvilket øger sandsynligheden for, at flere patienter i forvejen befandt sig i højrisikogruppen for graviditetskomplikationer. I et andet dansk studie fandt man en let forøget risiko for lav fødselsvægt (< 2.500 g) hos børn af gravide, der havde indtaget SSRI under graviditeten, og denne association synes ikke at være relateret til den underliggende depression [21]. I et studie fra 2013 fandt man, at gravide, der var i behandling med SSRI, havde en øget risiko for at føde et barn med en apgarscore ≤ 7 efter 5 min, uafhængigt af den underliggende depression. Lav apgarscore er bl.a. associeret med lav intelligenskvotient [22]. Nye meta-analyser finder en lille, men signifikant øget risiko for præterm fødsel [12, 23] og nedsat apgarscore efter 1 hhv. 5 min [12], hvis den gravide har været i behandling med SSRI.

DET NEONATALE SELEKTIVE SEROTONINGENOPTAGELSESHÆMMERSYNDROM

I en metaanalyse fra 2013 fandt man en sammenhæng mellem antidepressiva og det neonatale SSRI-syndrom (NSS) [24]. Syndromet er karakteriseret ved bl.a. slaphed, irritabilitet, abnorm gråd, tremor og evt. kramper. Det er uklart, om symptomerne skyldes seponering af medicinen i forbindelse med fødslen eller toksicitet af præparaterne [24], men de er selvlimiterende, og der er ikke beskrevet dødsfald.

I et svensk studie har man via en database identificeret 74 cases med nyfødte, der havde været eksponeret for SSRI in utero, og udvikling af NSS [25]. I studiet var paroxetin årsag til to tredjedele af de rapporterede tilfælde af NSS. Det er en styrke ved studiet, at data var baseret på en global registrering af medicinbivirkninger.

PERSISTERENDE PULMONÆR HYPERTENSION

Persisterende pulmonal hypertension (PPHN) er ka-



SSRI overføres via maters serum til den føtale cirkulation.

rakteriseret ved vedvarende høj modstand i lungekredsløbet efter fødslen og højre-venstre-shunting af blodet over ductus arteriosus og evt. foramen ovale. Der opstår ventilations-perfusions-mismatch med systemisk iltmangel til følge [26]. PPHN giver således svære respiratoriske problemer og cyanose. Symptomerne opstår oftest inden for 24 timer efter fødslen, og der er observeret en mortalitet på op til 10% [27]. I et nordisk studie, der var baseret på ca. 1,6 mio. nyfødte, hvis mødre i 11.004 tilfælde havde indtaget et SSRI-præparat efter uge 20, påviste man en fordoblet risiko for PPHN hos den nyfødte [28]. Den absolutte risiko for baggrundsbefolkning er 1,2/1.000. I en mindre, retrospektiv undersøgelse estimeredes oddsratio til 6,1 [27].

MOTORISKE OG PSYKISKE UDVIKLINGSPROBLEMER I BARNDOMMEN

I et studie fra 2011 påviste man en fordoblet risiko for autisme hos barnet, hvis moderen indtog SSRI i op til et år inden fødslen, og en tredoblet risiko, hvis eksponeringen fandt sted i første trimester [29]. Studiet var baseret på få cases, og autisme i barndommen kan associeres med en familiær anamnese af psykiske sygdomme og er delvist arveligt betinget, ligesom man ikke kan udelukke, at livsstil (f.eks. tobaksrygning) og maternel depression kan spille en rolle som konfoundere eller potentielle intermediære faktorer. Resultaterne af et dansk studie fra 2013 kan tolkes som, at sammenhængen primært skyldes moderens depression eller faktorer, der er relateret til sygdommen [30].

SSRI-eksponering under en graviditet medførte i et studie fra 2011 [31] lavere testscore mht. psyko-



TABEL 1

Selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) indtaget under graviditet og mulige komplikationer.

Spontan abort
Dødfødsel og neonatal dødelighed
Misdannelser
Lav fødselsvægt og præterm fødsel
Neonatalt SSRI-syndrom hos den nyfødte
Persisterende pulmonær hypertension
Motoriske og psykiske udviklingsproblemer i barndommen

motorisk udvikling og adfærd hos barnet i 14-månedersalderen. Dog lå børnenes mentale og motoriske udvikling stadig inden for normalområdet.

SSRI-eksponering i andet og tredje trimester medførte en mindre forsinkelse i den grovmotoriske udvikling hos drenge, der blev undersøgt i 6- og 19-månedersalderen [32], hvilket indikerer, at SSRI kan påvirke hjernens udvikling hos fostret. Studiets svagheder er selektions- og informationsbias samt konfundering af en underliggende depression. I samme kohorte undersøgte man, om der var en association mellem SSRI-eksponering in utero og adfærdsproblemer eller emotionelle problemer hos barnet i 4-5-årsalderen, og man fandt ingen sammenhæng [33]. En begrænsning er, at studiet var baseret på spørgeskema udfyldt af forældrene og ikke på undersøgelser af børnene, ligesom man ikke kan udelukke, at evt. permanente ændringer i hjernen ikke kan detekteres i 4-5-årsalderen.

DISKUSSION

I de seneste år er der publiceret en lang række større studier, som tyder på, at SSRI-indtagelse under en graviditet kan medføre øget risiko for spontan abort, hjertemisdannelser (især paroxetin og fluoxetin), præterm fødsel, lav fødselsvægt, neonatale symptomer og PPHN. Flere af studierne viser imidlertid kun en let forøget risiko ift. baggrundsbefolkningens, og man kan ikke udelukke, at metodologiske problemer herunder *confounding by indication* medfører, at risikoen for de forskellige udfald overvurderes. Desuden skal det bemærkes, at *number needed to treat, one to harm* er højt – i visse studier over 200. Vores viden om forstyrrelser i motorisk udvikling, adfærdsproblemer eller emotionelle problemer hos børn efter SSRI-eksponering i fostertilværelsen er ufyldstgørende. Der er ikke påvist øget risiko for dødfødsel eller øget neonatal dødelighed [3, 14].

Mange af studierne har som nævnt metodemæssige begrænsninger, og entydige resultater eksisterer

ikke [34]. De fleste studier har de samme problemer med studiedesign samt manglende information om sværhedsgraden af depression, og resultaterne er baseret på indløste recepter og ikke på faktisk indtagelse af medicin. I enkelte studier er der foretaget så mange statistiske test, at massesignifikans er uundgåelig. Manglende viden om medicinkomplians kan betyde en overvurdering af SSRI-forbruget og dermed underestimering af risikoen for en evt. effekt. Det kan være svært at afgøre, om det er depressionen og de medfølgende livsstilsfaktorer (f.eks. stress, rygning, alkohol og dårlig ernæring) eller SSRI-forbruget, som medfører komplikationerne (Tabel 1).

Behandling af gravide med depression er en kompleks opgave og bør baseres på den gravides tidligere sygehistorie og behandling samt vurdering af sværhedsgraden af depressionen og evt. selvmordsfare. Hvis behandling med AD overvejes, skal den baseres på viden om de risici, som SSRI kan have for fostret. Risikovurderingen bør laves for hver enkelt patient, oftest af egen læge og optimalt i samråd med en psykiater og en obstetiker. Hvis der er tale om kvinder med kendt tilbagevendende depression, bør de rådgives/behandles i specialklinikker for affektive lidelser, da de uden medicinsk behandling har en øget risiko for at få depression under graviditeten eller post partum [35]. Indikationen for SSRI-behandling under graviditeten, er øget ved svær depression.

En ubehandlet depression under en graviditet er associeret med komplikationer som f.eks. for tidlig fødsel og problemer med amning [23]. Desuden viser en helt nyt prospektivt studie øget forekomst af depression hos 18-årige, der er født af mødre, der var deprimerede under graviditeten [36]. Den gravide bør informeres grundigt om fordele og ulemper ved brug af AD og skal følges tæt under graviditeten. Den gravides partner eller pårørende bør inddrages i rådgivning og beslutning om påbegyndelse af SSRI-behandlingen. Der kan tilbydes undersøgelser som udvidet hjerteskaning af fostret mhp. at opspore hjertemisdannelser. Sundhedspersonale skal være opmærksomme på SSRI-associerede symptomer og PPHN hos den nyfødte.

Ikkefarmakologiske behandlingsformer som elektrochokbehandling i svære tilfælde og kognitiv terapi bør overvejes, inden farmakoterapi indledes. Selv om kognitiv terapi er ideel mht. graviditeten, er det langt fra altid muligt, bl.a. pga. manglende ressourcer i sundhedssystemet, lange ventetider og for få uddannede terapeuter. Det er heller ikke alle patienter, som profiterer af denne behandlingsform.

Hvis farmakoterapi er uomgængelig, bør paroxetin ikke være førstevalg pga. øget risiko for PPHN og primært hjertemisdannelser.

Der er et behov for yderligere store undersøgelser, herunder længere opfølgingsstudier med børn, der in utero eksponeres for SSRI, mhp. påvisning af psykiske og fysiske følger.

KORRESPONDANCE: Tahmineh Hassanzadeh, Bellisvej 11, 8464 Galten.
E-mail: tahmineh.has@gmail.com

ANTAGET: 29. november 2013

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

LITTERATUR

- Bennett HA, Einarson A, Taddio A et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;103: 698-709.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M et al. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. *PLoS One* 2013;8:e63034.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry* 2013;170:299-304.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*, 2004;49: 726-35.
- Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull* 2003;67:219-29.
- Hendrick V, Stowe ZN, Altschuler LL et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
- Pedersen LH, Videbech P. Antidepressiva i graviditeten. *Ugeskr Læger* 2011;173:1118-20.
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010;182:1031-7.
- Nikfar S, Rahimi R, Hendeoie N et al. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: a systematic review and updated meta-analysis. *Daru* 2012;20:75.
- 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.
- Gentile S. Pregnancy exposure to serotonin reuptake inhibitors and the risk of spontaneous abortions. *CNS Spectr* 2008;13:960-6.
- Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:436-43.
- Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion – a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e72095.
- Stephansson O, Kieler H, Haglund B et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013;309:48-54.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? *J Clin Psychiatry* 2013;74:e293-e308.
- Malm H, Artama M, Gissler M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011;118:111-20.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001148.
- Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral H et al. Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy* 2013;33:693-700.
- Margulis AV, Abou-Ali A, Strazzeri MM et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:942-51.
- Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Neonatal outcomes after late-gestation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:615-21.
- Jensen HM, Gron R, Lidegaard O et al. The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:199-205.
- Jensen HM, Gron R, Lidegaard O et al. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br J Psychiatry* 2013;202:347-51.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e321-e341.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e309-e320.
- Sanz EJ, De-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.
- http://e-dok.rm.dk/e-dok/e_702624.nsf/UI2/665EB69C12399739C12576C002C17C1?OpenDocument - Begreber (1. sep 2013).
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, van Marter LJ et al. Selective serotonin-reup-
- take inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
- Kieler H, Artama M, Engeland A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1104-12.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol* 2013;5:449-59.
- Casper RC, Gilles AA, Fleisher BE et al. Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;217:211-9.
- 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-e608.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Bech BH et al. Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood – a cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:126-35.
- Udechuku A, Nguyen T, Hill R et al. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:978-96.
- Kessing LVH, Hougaard E, Hvenegaard A et al. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani). København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006.
- Pearson RM, Evans J, Kounali D et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1312-9.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK

27. JANUAR 2014

Godt fagligt udbytte af simulationstræning i behandling af den akutte patient

Jesper Roed Sørensen, Kamilla Rost & Gunhild Kjærgaard-Andersen

Seponeringssyndrom efter SSRI-antidepressiva

Lotte Amalie Kai Lykkegaard & Poul Videbech

Opioider påvirker immunsystemet

Svend Gundestrup & Per Sjøgren

Lugtesansen har stor klinisk relevans

Alexander Fjældstad, Christian H. Clausen, Thomas Kjærgaard & Therese Ovesen

Usikker effekt af opfølgende hjemmebesøg til ældre medicinske patienter efter hospitalsindlæggelse

Carsten Hendriksen & Mikkel Vass

Ultradundersøgelse ved diagnostik og kontrol af pneumoni

Søren Helbo Skaarup, Ole Graumann, Chen Zhan et al

Molekylærgenetisk screening for polycystisk nyresygdom kan være et vigtigt diagnostisk redskab

Maria Rasmussen, Bjarne Ørskov, Anne-Bine Skytte et al

Medullær thyroideacancer hos et ti måneder gammelt barn med multipel endokrin neoplasia 2B

Jes Sloth Mathiesen, Helle Døssing, Lars Bender et al

Forsinket psykomotorisk udvikling og tremor hos en dreng med 48,XXYY-syndrom

Michael Bayat & Allan Bayat

Rutinemæssig oftalmologisk opfølgning anbefales ved candidæmi

Jesper Smit, Marieke Leemreize & Dalia Cecilia Berman

Luftvejsobstruktion ved massivt subkutant emfysem

Anders Vibæk & Jacob Greisen

Atypisk symptomdebut af kolangiokarcinom

Jes Sloth Mathiesen, Søren Dühr Gade, Tina Di Caterino et al