

## Behandling med serotoningenoptagshæmmere i graviditeten og under amningen

Vibeke Linde (tovholder), Lise Lotte Andersen, Lars H. Pedersen, Berit Woetman Petersen, Pia Christiansen, Merete Hein, Poul Videbech.

Emnet er diskuteret 2008 og 2009.

Guideline er godkendt på Sandbjergmødet 2009. Skal revideres 2011.

*Guideline supplerer oplysningerne i Medicin.dk, og opdeles efter om patienten planlægger graviditet, er gravid eller har født (rekommendationsgrader i parentes).*

### Medicin

Serotonin genoptagshæmmere (SRI) omfatter:

#### *Selektive serotonin*

*genoptagshæmmere (SSRI):*

Fluoxetin (f.eks. Fontex®)

Citalopram (f.eks. Cipramil®)

Paroxetin (f.eks. Seroxat®)

Sertralin (f.eks. Zoloft®)

Escitalopram (f.eks. Cipralex®)

Fluvoxamin (Fevarin®)

#### *Serotonin noradrenalin*

*genoptagshæmmere (SNRI):*

Venlafaxin (f.eks. Efexor®)

Duloxetin (Cymbalta®)

### GENERELT

*Disse præparater anvendes bl.a. til behandling af angsttilstande, depression og obsessiv-compulsiv tilstand. For nemheds skyld betegnes disse sygdomme "grundsygdommen" i det følgende.*

*Risikoen og usikkerheden ved brug af disse præparater skal vejes op mod den væsentlige risiko en af de nævnte sygdomme ubehandlet kan udgøre for mor og barn under og efter graviditeten. Seponering under og efter graviditeten er desuden forbundet med en betydelig øget risiko for tilbagefald.*

- Ordination og kontrol af patientens behandling bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri (C). På grund af tvivl om præparaterne sikkerhed bør behandling bør være velindiceret og bør revurderes under graviditeten (C). Seponering af behandling bør ske i samarbejde mellem psykiater og praktiserende læge, under hensyntagen til patientens aktuelle symptomatologi samt anamnesticke forhold.
- Hensynet til kvindens grundsygdom kan nødvendiggøre behandling med præparater, der enten ikke er undersøgt eller som vurderes mindre sikre (C).

- Overordnet set eksponeres fosteret/ barnet ved maternel brug, da stofferne passerer placentabarrieren og kan genfindes i modermælken (A)
- Hvilke(t) af præparaterne, der er sikrest, er ikke afklaret, hvorfor guidelines i væsentlig grad bygger på samlet antal eksponerede i de tilgængelige data (statement).
- Der er flere års erfaring med brug af tricycliske antidepressiva, hvorfor nortriptylin, clomipramin eller amitriptylin generelt anbefales uden for præparaterne i guideline (B).
- Der foreligger stort set ingen evidens om sikkerheden ved brug af perikum, som ikke anbefales under graviditet og amning (C). Der er rapporteret om bivirkninger hos barnet, hvis ammende kvinder indtager perikum.

## **GUIDELINE**

### **Planlagt graviditet og opstart under graviditeten**

- Ordination og kontrol af patientens behandling bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri (C).
- Der foreligger flest data på brug af fluoxetin i graviditeten, som derfor anbefales ved planlagte graviditeter, hvor det er muligt at skifte præparat (B).
- Der foreligger færre data for sertralin og citalopram, (C). Fordelen ved sertralin, sammenlignet med de øvrige SSRI, er dog, at behandlingen tilsyneladende uden problemer kan fortsætte under amning (C).
- Paroxetin er muligvis associeret med øget forekomst af misdannelser samt neonatale komplikationer, hvorfor det frarådes (B).
- Escitalopram, fluvoxamin, venlafaxin og duloxetin frarådes grundet begrænsede eller ingen data (C).

### **Graviditeten under en eksisterende behandling med SRI**

- Patienten bør vurderes af speciallæge i psykiatri for at afklare, om behandlingen bør fortsætte (C). Eventuelt præparatskift bør ligeledes ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri (C).
- Fluoxetin er sikreste valg i gruppen af SRI (B). Ved graviditet under en eksisterende behandling med citalopram eller sertralin anbefales kun skift til fluoxetin, hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom (C).
- Ved behandling med venlafaxin, escitalopram, fluvoxamin og duloxetin anbefales skift til anden behandling, hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom (C).
- Paroxetin behandling bør kun fortsætte under særlig skærpet indikation (B), og da i lavest mulig dosis (C).

### **Fødsel**

- Ved behandling op til fødslen er der risiko for neonatale komplikationer, herunder seponeringssymptomer (B). Disse behøver almindeligvis ingen behandling. Studier har vist en øget risiko for persisterende pulmonal hypertension (B), som dog forekommer meget sjældent. Samlet set bør barnet observeres 1-2 døgn efter fødslen (C). Se i øvrigt guideline for sårbare gravide.

- Der foreligger ikke studier, der har undersøgt effekten af seponering af behandling med SRI op til det planlagte fødselstidspunkt. Seponering anbefales derfor ikke, hvis der fortsat er indikation for behandlingen (C).

### **Amning**

- Sertralin og paroxetin anbefales, da der for disse to præparater er færrest rapporterede bivirkninger (B).
- Der er kasuistiske meddelelser om ophobning af fluoxetin i diende børn, samt flest rapporter om symptomer ved brug af fluoxetin og citalopram, som derfor ikke anbefales (C). Dog, ved behandling med fluoxetin under graviditeten, kan behandlingen fortsætte under amning, forudsat at der informeres om mulige bivirkninger hos barnet (C). Specielt skal man være opmærksom på manglende trivsel og vægtøgning. I tvivlstilfælde kan medikamentet måles i barnets blod.
- Escitalopram, fluvoxamin, venlafaxin og duloxetin frarådes grundet begrænsede eller ingen data (C).

## **BAGGRUND**

### *Præparater*

Den terapeutiske virkning af alle præparaterne udøves formentligt via det monoaminerge system, dog med forskelle mellem og indenfor grupperne [1]. Der er selv inden for grupperne stor forskel på præparaternes farmakokinetiske profil, f.eks. varierer halveringstiden fra under et døgn til over to uger, og der er forskelle i den kemiske struktur [1]. Samlet kan der derfor teoretisk set være forskellige effekter på embryoet, fosteret eller det nyfødte barn af de individuelle præparater. Præparaternes kliniske effektivitet overfor sygdommene varierer desuden betydeligt fra individ til individ. Derfor kan man blive nødt til at anvende et teoretisk set mindre velegnet SSRI præparat, fordi man i det enkelte tilfælde anamnestic véd, at det er det eneste af dem der har tilstrækkelig effekt.

Polyfarmaci bør undgås bl.a. fordi mulige interaktioner mellem præparaterne er fuldstændigt uundersøgt i foster og nyfødt og man ved, at metaboliseringsforholdene er anderledes hos disse end hos voksne.

### *Seponering*

Pludselig seponering af SSRI behandling i graviditeten er blevet forbundet med både psykiske og fysiske symptomer hos hovedparten af mødre, der stoppede behandling af frygt for at skade barnet [2]. Ved seponering er risikoen for tilbagefald øget med en hazard ratio på 5 sammenlignet med fortsat behandling [3].

### *Abort*

To metaanalyser tyder på en association med eksponering for SRI og abort [4, 5]. Meta-analyserne var fælles om at inkludere 4 studier [6-9]. I den første meta-analyse fra 2005 indgik desuden et europæiske studier [10] samt et studie på trazodon og nefazodon, præparater som ikke er registreret i Danmark [11]. I den nyeste analyse inkluderede man i stedet et upubliceret studie [5]. De samlede estimer for associationen er sammenlignelige trods forskellene i de inkluderede studier: i analysen fra 2005 med en RR=1,45 [1,19; 1,77] [4] sammenlignet med OR=1,70 [1,28; 2,25] i den nyeste analyse [5].

### *Vækst*

Studier har fundet association med eksponering og reduceret gestationsalder [9, 12, 13] og fødselsvægt [13, 14]. I tolkningen af studierne er depression i sig selv et problem, da undersøgelser tyder på, at der er association mellem depression og nævnte udfald. I et registerbaseret studie fra 2006 med 1451 eksponerede forsøgte man at korrigere for denne confounding by indication ved at anvende propensity score matching, og fandt signifikant association med fødselsvægt under 10 % for gestationsalderen, men ikke med preterm fødsel [15]. Dette er i overensstemmelse med en tidligere meta-analyse, der fandt en association med eksponering for SSRI og lav fødselsvægt med en OR på 3,64 [1,0; 13,1] [16]. Til sammenligning fandt meta-analysen en OR for preterm fødsel på 1,85 [0,8; 4,2] [16].

### *Misdannelser*

SSRI: Et studie fra 1996 på fluoxetin fandt en øget risiko for 3 eller flere "minor" misdannelser, men ikke en øget risiko for større misdannelser [9]. Frem til 2005 har de publicerede humane studier ikke

kunnet påvise teratogenicitet af fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin eller fluvoxamin [6, 8, 9, 17, 18], og en meta-analyse af en del af disse prospektive studier fandt således ikke en øget risiko for misdannelser [19]. Fra 2005 er der publiceret flere studier, der antyder en sammenhæng med SSRI og misdannelser, specielt hjertemisdannelser. Et registerbaseret studie fra Danmark publiceret i 2006 kunne tyde på en mulig øget risiko for misdannelser ved tidlig eksponering for SSRI, med en OR på 1.8 (1.3–2.7). for misdannelser ved eksponering under organogenesen [20]. Studiet rapporterede ikke mulige forskelle mellem typer af SSRI [20]. Til sammenligning har et svensk studie fundet en øget risiko for hjertemisdannelser efter eksponering for paroxetin, men ikke for de øvrige SSRI præparater (studiet fandt ligeledes en association mellem eksponering for clomipramin og hjertemisdannelser) [21]. Et upubliceret studie tyder ligeledes på en øget risiko for hjertemisdannelser efter eksponering for paroxetin [22]. Studierne har i USA resulteret i en advarsel mod brug af paroxetin i graviditeten [23]. Et senere studie antyder en tærskelværdi for en eventuel teratogen effekt af paroxetin, således fandt studiet kun association mellem en daglig dosis over 25 mg paroxetin [24]. Den beskrevne øgede risiko for hjertemisdannelser ved brug af paroxetin i de nyeste studier kan være foreneligt med de tidligere studier, hvor den manglende association kan skyldes type II fejl. To store amerikanske case-control studier fra 2007 fandt ikke samstemmende resultater: Det ene studie fandt bl.a. en association mellem sertralin og septale hjertemisdannelser [25], hvor det andet studie ikke fandt associationer mellem SSRI og hjertemisdannelser, men med en gruppe af sjældne misdannelser (craniosynostose, omfalocoele og anencephali) [26]. Studier har desuden fundet øget forekomst af hjertemisdannelser efter eksponering for citalopram [27] og fluoxetin [28]. Sidstnævnte studie inkluderede dog kvinder med eksponering for både fluoxetin og f.eks. benzodiazepin [28]. Generelt er det samlede antal af eksponerede størst for fluoxetin.

Der er ikke publiceret studier om anvendelse af escitalopram i graviditeten [29], og data fra citalopram kan ikke uden videre overføres til escitalopram.

SNRI: Man har ikke kunne påvise teratogenicitet af venlafaxin, men der er kun publiceret et prospektivt komparativt studie på 150 kvinder, og en case serie med 11 kvinder [7, 30]. Der foreligger ingen data på duloxetin [29].

### *Neonatale komplikationer*

Hos nyfødte eksponeret for fluoxetin, citalopram, sertralin eller paroxetin i sidste trimester er der efter fødslen observeret bivirkninger, bl.a. irritabilitet, tremor, hypertoni, og besvær med at die eller sove [31, 32]. Bivirkningerne kan være tegn på enten et serotonin syndrom eller være udtryk for seponerings symptomer [32]. Et registerstudie har antydnet, at specielt paroxetin skulle være associeret med symptomerne [33].

Et case control studie har fundet en 5 gange øget risiko for persisterende pulmonal hypertension (PPHN) efter eksponering for SSRI efter uge 20 [34] og et svensk studie har fundet en tilsvarende association [35]. Et tilsvarende studie er ikke lavet for SNRI. Symptomerne på PPHN optræder typisk umiddelbart efter fødslen.

### *Hjerneudvikling*

SSRI: Forskellige eksperimentelle dyreforsøg tyder på en effekt på hjerneudviklingen efter eksponering tidligt i livet. Resultaterne er ikke i overensstemmelse med de humane data, der har fundet ingen eller begrænset effekt, dog i studier med begrænset styrke. To studier fandt ingen påvirkning af IQ, sprog

eller adfærdsudvikling hos børn op til 80 måneders alderen efter eksponering for fluoxetin [36, 37]. Et mindre studie, der undersøgte effekten af fluoxetin, paroxetin, sertralin og fluvoxamin, fandt en påvirkning af den motoriske udvikling hos børn op til 40 måneders alderen [38]. Et studie fandt ændret reaktion på smerte i to måneders alderen hos børn eksponeret for paroxetin eller fluoxetin in utero [39], men senere follow-up af børnene viste ingen forskel på adfærd i 4 års alderen [40, 41].

SNRI: Der er ikke publiceret studier om eventuelle langtidseffekter på barnet efter eksponering i graviditeten. Præliminære data fra et upubliceret studie tyder ikke på en effekt hos 32 børn eksponerede in utero sammenlignet bl.a. med deres ueksponerede søskende [42].

### *Amning*

SSRI: Både citalopram og fluoxetin udskilles i betydende mængder i modermælken, hvorimod de øvrige præparater kun udskilles i begrænset omfang [31]. I nogle tilfælde er fluoxetin, citalopram og sertralin påvist i diende børns blod, heraf fluoxetin i enkelte tilfælde i terapeutiske serumkoncentrationer [31]. Der er beskrevet reversible symptomer som skrigeture og søvnforstyrrelser hos diende spædbørn, hvor moderen har været i behandling med fluoxetin, sertralin eller citalopram [31, 43]. Der er rapporteret om flest tilfælde med problemer ved brug af fluoxetin, færrest for paroxetin, men der er ikke publiceret sammenlignende studier [31, 43]. En enkelt undersøgelse antyder en mulig nedsat vægtøgning for diende børn, hvis mødre er i behandling med fluoxetin [31].

Utilstrækkelig behandlet depression er forbundet med en u hensigtsmæssig påvirkning af barnets kognitive og emotionelle udvikling, og med en betydelig risiko for moderen [43].

SNRI: Venlafaxin har kunnet påvises i blodet af diende spædbørn uden påviselige effekter på børnene, dog er der kun publiceret data på i alt 12 eksponerede børn [44]

## Referencer

1. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 2001: McGraw-Hill.
2. Einarson, A., P. Selby, and G. Koren, *Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling*. *J.Psychiatry Neurosci.*, 2001. **26**(1): p. 44-48.
3. Cohen, L.S., et al., *Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment*. *JAMA*, 2006. **295**(5): p. 499-507.
4. Hemels, M.E., et al., *Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis*. *Ann.Pharmacother.*, 2005. **39**(5): p. 803-809.
5. Rahimi, R., S. Nikfar, and M. Abdollahi, *Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials*. *Reprod.Toxicol.*, 2006. **22**(4): p. 571-575.
6. Pastuszek, A., et al., *Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac)*. *JAMA*, 1993. **269**(17): p. 2246-2248.
7. Einarson, A., et al., *Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study*. *Am.J.Psychiatry*, 2001. **158**(10): p. 1728-1730.
8. Kulin, N.A., et al., *Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study*. *JAMA*, 1998. **279**(8): p. 609-610.
9. Chambers, C.D., et al., *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine*. *N.Engl.J.Med.*, 1996. **335**(14): p. 1010-1015.
10. McElhatton, P.R., et al., *The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS)*. *Reprod.Toxicol.*, 1996. **10**(4): p. 285-294.
11. Einarson, A., et al., *A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy*. *Can.J.Psychiatry*, 2003. **48**(2): p. 106-110.
12. Simon, G.E., M.L. Cunningham, and R.L. Davis, *Outcomes of prenatal antidepressant exposure*. *Am.J.Psychiatry*, 2002. **159**(12): p. 2055-2061.
13. Wen, S.W., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes*. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 2006. **194**(4): p. 961-966.
14. Hendrick, V., et al., *Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication*. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 2003. **188**(3): p. 812-815.
15. Oberlander, T.F., et al., *Neonatal Outcomes After Prenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Maternal Depression Using Population-Based Linked Health Data*. *Archives of General Psychiatry*, 2006. **63**(8): p. 898-906.
16. Lattimore, K.A., et al., *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis*. *J Perinatol*, 2005. **25**(9): p. 595-604.
17. Goldstein, D.J., L.A. Corbin, and K.L. Sundell, *Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn*. *Obstet.Gynecol.*, 1997. **89**(5 Pt 1): p. 713-718.
18. Malm, H., T. Klaukka, and P.J. Neuvonen, *Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy*. *Obstetrics Gynecology*, 2005. **106**(6): p. 1289-1296.

19. Einarson, T.R. and A. Einarson, *Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies*. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 2005.
20. Wogelius, P., et al., *Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Congenital Malformations*. *Epidemiology*, 2006. **17**(6): p. 701-704.
21. Kallen, B. and P. Otterblad Olausson, *Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect*. *Reproductive Toxicology*, 2006. **21**(3): p. 221-222.
22. GlaxoSmithKline. 2007.
23. Food and F.D.A. Drug Administration. 2005.
24. Berard, A., et al., *First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage*. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2007. **80**(1): p. 18-27.
25. Louik, C., et al., *First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects*. *N. Engl. J. Med.*, 2007. **356**(26): p. 2675-2683.
26. Alwan, S., et al., *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects*. *N. Engl. J. Med.*, 2007. **356**(26): p. 2684-2692.
27. Oberlander, T.F., et al., *Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data*. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2008. **83**(1): p. 68-76.
28. Diav-Citrin, O., et al., *Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study*. *Br J Clin Pharmacol*, 2008. **66**(5): p. 695-705.
29. Briggs, G.G., et al., *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 2005.
30. Yaris, F., et al., *Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series*. *Reprod. Toxicol.*, 2004. **19**(2): p. 235-238.
31. Hallberg, P. and V. Sjoblom, *The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects*. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2005. **25**(1): p. 59-73.
32. Moses-Kolko, E.L., et al., *Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications*. *JAMA*, 2005. **293**(19): p. 2372-2383.
33. Sanz, E.J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis*. *Lancet*, 2005. **365**(9458): p. 482-487.
34. Chambers, C.D., et al., *Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *The New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(6): p. 579-587.
35. Kallen, B. and P.O. Olausson, *Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008. **17**(8): p. 801-6.
36. Nulman, I., et al., *Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs*. *N. Engl. J. Med.*, 1997. **336**(4): p. 258-262.
37. Nulman, I., et al., *Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study*. *Am. J. Psychiatry*, 2002. **159**(11): p. 1889-1895.
38. Casper, R.C., et al., *Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy*. *J. Pediatr.*, 2003. **142**(4): p. 402-408.

39. Oberlander, T.F., et al., *Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure*. Pediatrics, 2005. **115**(2): p. 411-425.
40. Misri, S., et al., *Internalizing Behaviors in 4-Year-Old Children Exposed in Utero to Psychotropic Medications*. American Journal of Psychiatry, 2006. **163**(6): p. 1026-1032.
41. Oberlander, T.F., et al., *Externalizing and Attentional Behaviors in Children of Depressed Mothers Treated With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant During Pregnancy*. Archives of Pediatrics Adolescent Medicine, 2007. **161**(1): p. 22-29.
42. Nulman, I., et al., *Neurodevelopment Following Exposure to Venlafaxine In Utero*. Teratology Society Abstracts, 2006.
43. Videbech, P., [*Breast feeding and treatment with antidepressive agents. A literature review*]. Ugeskr.Laeger, 2002. **164**(14): p. 1914-1919.
44. Gentile, S., *The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding*. Drug Safety, 2005. **28**(2): p. 137-152.