

Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning

- kliniske retningslinjer -

Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning – kliniske retningslinjer, 2. udg.

Udgivet af Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi.

Dansk Psykiatrisk Selskab	www.dpsnet.dk
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi	www.dsog.dk
Dansk Pædiatrisk Selskab	www.paediatri.dk
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi	www.kliniskfarmakologi.dk

2022

Merete Nordentoft

Formand

Dansk Psykiatrisk Selskab

Annemette Wildfang Lykkebo

Formand

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Klaus Birkelund Johansen

Formand

Dansk Pædiatrisk Selskab

Henrik Horwitz

Formand

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Arbejdsgruppens sammensætning

Erik Roj Larsen, overlæge, professor, ph.d., speciallæge i psykiatri
Psykiatrien i Odense
IRS, Syddansk Universitet, Esbjerg.
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Poul Videbech, overlæge, professor, dr.med., speciallæge i psykiatri
Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning
Psykiatrisk Center Glostrup
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Maija Bruun Haastrup, afdelingslæge, speciallæge i klinisk farmakologi
Farmakologi, Odense Universitetshospital
(Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Per Damkier, overlæge, professor, speciallæge i klinisk farmakologi
Farmakologi, Odense Universitetshospital
(Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Anne-Cathrine Viuff, afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d., speciallæge i pædiatri
Børne- og Ungeafdelingen, Aalborg Universitetshospital
(Udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab)

Lars Henning Pedersen, overlæge, professor, ph.d., speciallæge i gynækologi/
obstetrik
Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
Biomedicin, Aarhus Universitet
(Udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)

Indhold

Arbejdsgruppens sammensætning.....	3
Indhold.....	4
Psykofarma og graviditet: generelle betragtninger	9
Forbrug under graviditet	9
Videnskabelige betragtninger.....	9
Medfødte misdannelser	9
Risikoen for andre udfald, herunder aborter og for tidlig fødsel	10
Amning.....	11
Særligt i forhold til patienter med psykisk sygdom	11
Klassifikationsstrategi	12
Graviditet og psykisk sygdom: Non-farmakologisk intervention.....	13
Depression	14
Risikoen ved ikke at behandle depression hos gravide	14
Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med depression	15
Angst og OCD	16
Risikoen ved ikke at behandle angst og OCD hos gravide	16
Behandling med SSRI-antidepressiva.....	17
Anbefalinger	17
Planlagt graviditet og opstart under graviditeten	17
Graviditet opstået under en eksisterende behandling med SSRI.....	17
Fødsel.....	18
Amning.....	18
Rådgivning af gravid, der ikke allerede er i behandling	19
Rådgivning af kvinde, der er i medicinsk behandling, og som ønsker at være gravid.....	19
Rådgivning af kvinde, der allerede er i behandling, og som opdager, at hun er gravid	20
Baggrund	21
Spontane aborter og dødfødsel	21
Medfødte misdannelser.....	22
Nedsat fostervækst og for tidlig fødsel.....	23

Komplikationer i forbindelse med fødslen	24
Persisterende pulmonal hypertension (PPHN).....	24
Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling.....	25
Amning.....	26
Behandling med serotonin-noradrenalin- genoptagelseshæmmere (SNRI)	28
Anbefalinger.....	28
Planlagt graviditet og opstart under graviditet.....	28
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	28
Amning.....	28
Baggrund	29
Behandling med noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA)	30
Anbefalinger.....	30
Planlagt graviditet og opstart under graviditeten	30
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	30
Amning.....	30
Baggrund	31
Behandling med tricykliske antidepressiva (TCA)	32
Anbefalinger.....	32
Planlagt graviditet og opstart under graviditeten	32
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	32
Fødsel.....	32
Amning.....	32
Baggrund	33
Behandling med mono-amino-oxidasehæmmere	35
Behandling med agomelatin.....	35
Behandling med vortioxetin.....	35
Bipolar lidelse.....	36
Hvad er mani?.....	36
Risikoen ved ikke at behandle den bipolare tilstand hos gravide	36
Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med bipolar lidelse	37

Behandling med stemningsstabiliserende medicin.....	38
Anbefalinger.....	38
Planlagt graviditet og opstart af behandling under graviditeten	38
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	39
Fødsel.....	39
Amning.....	39
Baggrund	40
Generel evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling af forskellige præparater	40
Generel risiko for tilbagefald/udvikling af nye episoder under og efter graviditet med og uden stemningsforebyggende medicin	40
Under graviditet.....	41
Efter graviditet.....	41
Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater	41
Amning	45
Psykosser.....	46
Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med psykotisk lidelse	47
Behandling med antipsykotika.....	48
Anbefalinger.....	48
Planlagt graviditet og opstart under graviditet.....	48
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	48
Amning	48
Baggrund	48
Depotinjektioner	49
Graviditet.....	49
Amning	51
Behandling med anxiolytika og hypnotika.....	52
Anbefalinger.....	52
Planlagt graviditet og opstart under graviditet.....	52
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	53
Fødsel.....	53
Amning	53
Baggrund	54

Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling.....	56
Amning.....	57
ADHD.....	58
Risikoen ved ikke at behandle ADHD hos gravide.....	58
Behandling med ADHD-præparater.....	59
Anbefalinger.....	59
Planlagt graviditet og opstart under graviditet.....	59
Graviditet opstået under en eksisterende behandling.....	59
Amning.....	59
Baggrund.....	60
Graviditet.....	60
Amning.....	60
ECT til gravide og ammende.....	61
Anbefalinger.....	61
Planlagt graviditet og opstart under graviditeten.....	61
Amning.....	61
Baggrund.....	62
Effekt af ECT-behandling.....	62
Bivirkninger hos fosteret.....	62
Hjerterytmeforstyrrelser i fostertilstanden.....	62
Bivirkninger i forhold til moderen.....	63
Plukkeveer og igangsætning af fødslen.....	63
Anbefalinger på baggrund af litteraturen.....	63
Lejring af moderen.....	63
Bedøvelsesmidler.....	63
Aspirationsrisiko.....	64
Selve krampeanfaldet.....	64
Mulighed for rådgivning.....	65
Interessekonflikter.....	67
Referencer.....	68
APPENDIX.....	79

Om data.....	79
Bias og confounding.....	79
Regulatoriske forhold.....	80
Risikoestimering på basis af tilgængelige data.....	81

Psykofarma og graviditet: generelle betragtninger

Forbrug under graviditet

Fra 2000-2016 ses et generelt stigende forbrug af psykofarmaka blandt gravide i Danmark med en affladning, specielt for SSRI-præparater, fra 2011 (Damkier et al., 2018). Omkring 28 af 1.000 gravide i Danmark brugte i 2016 et antidepressivum, heraf 22 et SSRI, og cirka 3,5 af 1.000 et antipsykotikum.

Videnskabelige betragtninger

I Appendix gennemgås en række overordnede betragtninger om datakilder og studiedesign. Generelt er der risiko for at fejlbedømme risikoen for medicin påvirkninger af foster- og graviditet. Herunder kan den underliggende årsag til, at man behandler gøre, at man overestimerer risikoen (confounding by indication). Modsat kan manglende data eller det, at man kun har data på levendefødte gøre, at man underestimerer risici.

Overordnet er vurdering af specifikke studiers betydning for den enkelte patient, og ved tvivl kan man som kliniker med fordel konferere med f.eks. klinisk farmakologiske, psykiatriske, obstetriske eller pædiatriske læger med specialinteresse for området.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er almindelige. Regner man alt med, lige fra små og ufarlige misdannelser som sammenvoksning af fingre eller tæer (syndaktyli) til svære og livstruende misdannelser med alvorlige hjertefejl, rygmarvsbrok eller manglende udvikling af hjernen (anencefali), er forekomsten i Danmark omkring 3-5%. Alene derfor kan der for nogle typer af studier være en betydelig mulighed for et tilfældigt sammenfald mellem misdannelse og medicinindtag, uden at kausalitet dermed er bevist. I et ældre studie fandt man, at under 1% af alle medfødte misdannelser skyldtes lægemiddelpåvirkning (Schardein, 2000), men den reelle hyppighed af lægemiddelinducerede medfødte misdannelser er ukendt.

I denne guideline lægges primært kriterier i EMA's guideline til grund for beslutningen om, hvorvidt et lægemiddel kan anvendes under graviditet uden væsentlig øget risiko for misdannelser. Disse rekommandationer, betyder således overordnet, at:

- Guidelinen som udgangspunkt kræver data for mindst 1000 første trimester eksponerede gravide uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser for at anbefale et lægemiddel under graviditet
- I de tilfælde, hvor denne datamængde ikke er til stede, ordnes anbefalingerne som udgangspunkt efter den tilgængelige datamængde
- Der kan forekomme *begrundede* afvigelser fra ovenstående

Generelt om anbefalinger

Anbefalingerne i denne vejledning skal forstås som præcist det: En generel anbefaling er baseret på en omhyggelig afvejning af forholdet gunstige og ugunstige virkninger vægtet med graden af den underliggende videnskabelige evidens.

Det betyder, at der udmærket kan være kliniske situationer, hvor man som behandlingsansvarlig skønner, at denne generelle anbefaling ikke er det bedste valg til den aktuelle patient. Ofte vil en effektiv og veltolereret igangværende behandling være det bedste valg til en gravid, selv om lige netop denne behandling ikke "anbefales" i herværende dokument. Såfremt man klinisk afviger fra anbefalingerne, tilrådes det at begrunde og journalføre beslutningen.

Risikoen for andre udfald, herunder aborter og for tidlig fødsel

Baggrundshyppigheden af andre uønskede graviditetsudfald, som spontan abort, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, neonatal mistrivsel og mulig påvirkning af barnets senere udvikling, er ikke altid kendt. For praktiske forhold kan det imidlertid antages, at forekomsten af spontane aborter i Danmark hos kvinder, som ved, at de er gravide, er omkring 15-20% (Nybo Andersen et al., 2000).

Risikoen for andre uønskede fosterpåvirkninger diskuteres ad hoc. Data er primært indhentet fra peer-reviewede publikationer, men i visse tilfælde suppleres med upublicerede, men velbeskrevne tilgængelige eksponeringsdata, f.eks. fra [det Svenske Fødselsregister](#).

Amning

Alle lægemidler med en molekylvægt under ca. 1000 kiloDalton passerer over i modermælken. I det følgende baseres risikovurderingen i forbindelse med amning primært på et *kvantitativt* estimat: Hvor meget lægemiddel tilføres barnet under amning? Tilgængelige oplysninger om mulige/sandsynlige bivirkninger hos ammede børn vægtes dog også i den samlede vurdering (Hale, 2019).

Det kvantitative estimat kan udtrykkes som en Relativ Vægtjusteret Dosis, RVD (engelsk: Relative Infant Dose, RID). Denne beregnes på baggrund af målinger af lægemiddelkoncentrationer bestemt i modermælken. Med udgangspunkt i højeste koncentration estimeres nu barnets eksponering som en vægtjusteret procent af moderens. Det antages i disse estimater, at et barn indtager 150 ml modermælk per kg kropsvægt per døgn (Hale, 2019).

Som eksempel kan eksponering for nortriptylin estimeres hos en kvinde, der anvender 100 mg / dag (relativ vægtjusteret dosis i mælken 1%):

- Kvindens dosis: $100 \text{ mg} / 70 \text{ kg} = 1,4 \text{ mg/kg}$
- Barnets eksponering: $1\% \text{ af } 1,4 \text{ mg/kg} = 0,014 \text{ mg/kg}$
- Et barn på 5 kg vil således tilføres i alt $0,07 \text{ mg}$ nortriptylin per døgn gennem modermælken.

Mælke-plasma-ratio er derimod uegnet til at bidrage til en meningsfuld risikoestimering og må betragtes som en obsolet parameter (Hale, 2019).

I modsætning til anvendelse under graviditet er der ingen regulatoriske retningslinjer, som angiver kriterier for en acceptabel eksponering af ammede børn. Internationalt er der heller ikke formel konsensus. De fleste betragter dog som *udgangspunkt* en RVD på under 10% som forenelig med amning. De fleste lægemidler har en RVD på under 1% (Hale, 2019).

Særligt i forhold til patienter med psykisk sygdom

Som udgangspunkt kan amning generelt etableres, men specielt i forhold til kvinder med psykisk sygdom, kan der i klinisk praksis være forhold, som taler imod amning (f.eks. søvn, se nedenfor), selv om der ikke er risiko ved, at barnet eksponeres for lægemidlet gennem modermælken. For svært deprimerede eller psykotiske patienter kan amning således i praksis være umuligt eller ligefrem farligt for barnet.

Søvnforstyrrelser øger risikoen for tilbagefald ved mange psykiske lidelser. Det er derfor vigtigt, at mødre med en psykisk lidelse sikres en god døgnrytme og nattesøvn. Det kan tale for afbrydelse af amning og for flaskeernæring af barnet.

Klassifikationsstrategi

Denne guideline benytter som udgangspunkt data fra Medications and Mothers' Milk 2019 (Hale, 2019) med henblik på kvantitative estimater. Data kan i visse tilfælde være suppleret med data fra peer-reviewede publikationer. Som *udgangspunkt* anbefales amning i denne guideline kun ved en RVD på under 5%, og eventuelle afvigelser herfra begrundes specifikt.

Graviditet og psykisk sygdom: Non-farmakologisk intervention

Konkret information om den psykiske tilstand kan hjælpe med til at bryde den isolation og angst, de ramte ofte føler. Ved mistanke om symptomer hos moderen bør der ske en vurdering ved egen læge eller behandlingstilbud i kommunalt regi. Såfremt der er mistanke om depression, svær angst, OCD eller psykotisk tilstand, henvises til psykiatrisk vurdering og behandling. Afhængigt af sværhedsgraden foregår behandlingen enten hos egen læge, privatpraktiserende psykiater eller i hospitalspsykiatrien. Obstetriske afdelinger har mange steder i landet oprettet "sårbarhedsteams" til hjælp i denne situation.

Ved iværksættelse af behandling vurderes først, om samtaleterapi kan hjælpe. Samtalebehandling kan være den bedste løsning ved nogle tilstande til at fjerne eller mindske symptomerne samt forbedre livet i familien og forholdet til det ufødte barn. Hvis der ikke er bedring eller udsigt til bedring med samtalebehandling, kommer medicinsk behandling ind i billedet. Også ved medicinsk behandling skal både støttende samtaler og oplysning indgå som vigtige dele af den samlede behandling.

Kognitiv og interpersonel terapi har effekt over for depression. Kognitiv terapi kan også bruges over for angstlidelser og OCD.

Depression

Cirka 20% af den danske befolkning vil udvikle en depression i et livsforløb. Den depressive fase kan inddeles i flere sværhedsgrader: Let, moderat og svær depression, hvor udviklingen kan ske akut i løbet af dage til mere snigende i løbet af måneder (Videbech et al., 2018).

Risikoen ved ikke at behandle depression hos gravide

Omkring 10-15% af alle gravide kvinder oplever en depression under graviditeten, og dermed har gravide formentligt en større risiko for at få depression end ikke-gravide. Risikoen for depression synes at være størst i de sidste to tredjedele (2. og 3. trimester) af graviditeten. Cirka halvdelen af disse tilstande fortsætter efter fødslen. (Bennett et al., 2004b).

Hos kvinder, der tidligere er kendt med depressiv lidelse, er der øget risiko for depression i forbindelse med graviditet og i perioden umiddelbart efter fødslen. Anvendelse af profylaktisk behandling med antidepressiva under graviditet har vist at mindske risikoen for tilbagefald fra cirka 70% uden profylaktisk medicinsk behandling, til cirka 25% (Cohen et al., 2006).

Depression hos gravide udgør ikke kun en direkte risiko for kvinden, men også for det ufødte barn. Ubehandlet depression hos gravide har været sat i forbindelse med øget risiko for abnorm blødning under graviditeten, spontan abort, for tidlig fødsel, fosterdød, svangerskabsforgiftning, andre fødselskomplikationer og trivselsforstyrrelser hos barnet efter fødslen samt manglende påbegyndelse af amning (Grigoriadis et al., 2013b).

Sygdommen kan for kvindens vedkommende medføre dårlig ernæringstilstand, øget alkoholindtagelse, øget tobaksforbrug, anden usund levevis, selvmordsrelateret adfærd og regulære selvmordsforsøg (Bennett et al., 2004a, Bonari et al., 2004, Grote et al., 2010) samt manglende udnyttelse af de tilbud, der er i svangreomsorgen. Dette er forhold, der alle kan medvirke til at skade fostret. Selvmord blandt gravide er sjældne, men en britisk undersøgelse viste, at af alle de kvinder, der døde under graviditeten, døde 28% for egen hånd (Oates, 2003). Også abnorme biologiske forhold (for eksempel øget koncentration af binyrebarkhormoner), som ses hos mindst halvdelen af depressive patienter, er under mistanke for at kunne skade fostret, dels ved at påvirke hjernens udvikling hos fostret i negativ retning, dels ved at

fostret senere bliver overfølsomt over for stresspåvirkninger. Der er således vist øget forekomst af depression hos 18-årige børn af mødre, der ikke blev behandlet under graviditeten for deres depression (Pearson et al., 2013). Hos børn, som under graviditeten har været udsat for antidepressiv medicin, kunne der ikke i 4-5-årsalderen påvises tegn på adfærdsmæssige eller emotionelle problemer. Ubehandlet depression under graviditeten synes derimod at øge risikoen for, at der kommer adfærdsmæssige forstyrrelser hos barnet (Pedersen et al., 2013). Endelig kan en depression, der fortsætter efter fødslen, påvirke moderens evne til at passe sit barn og i værste tilfælde, til at hun skader sit barn (Slomein et al., 2019).

Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med depression

Det er vigtigt, at læger, jordemødre og andet sundhedspersonale er opmærksomme på eventuelle depressive symptomer hos gravide. Det gælder særligt hos kvinder, der tidligere har haft depression. Psykoterapeutisk behandling kan anvendes med fordel ved depression hos gravide (Sundhedsstyrelsen, 2007), men medicinsk behandling kan i nogle tilfælde være nødvendig og berettiget. Det kan for eksempel være ved en alvorlig depression eller ved stor risiko for tilbagefald af depression, hvis en allerede iværksat medicinsk behandling ophører. Behandling kan ideelt ske i samråd med en speciallæge i psykiatri hvis muligt. Der skal foretages en konkret afvejning af behandlingens mulige gavnlige effekt og skadelige virkninger set i forhold til den risiko, som en utilstrækkeligt behandlet depression medfører for kvinden og det ufødte barn.

Angst og OCD

I den danske befolkning vil 10-15% få en alvorligere angstlidelse i løbet af et livsforløb. Disse lidelser er hyppigere hos kvinder end hos mænd, og de inddeles i en række forskellige typer, herunder socialfobi, panikangst, agorafobi og generaliseret angst.

Obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD) er en angstlidelse, som kan bestå af tvangstanker og tvangshandlinger, og som kan variere meget både med hensyn til symptomatologien, og hvor meget hverdagen påvirkes. Tvivl og usikkerhed er en central del af lidelsen, som kan være svært invaliderende. Tvangstanker om at skade sit barn er almindelige hos gravide og kvinder, der har født. Forsøges de modstået, vækker det ofte angst hos patienten.

Risikoen ved ikke at behandle angst og OCD hos gravide

Graviditet synes at øge risikoen for angst, idet 10-30% af gravide oplever symptomer herpå. Cirka 4% af gravide uden tidligere OCD har 6 uger efter fødslen tegn på OCD (Speisman et al., 2011). Hos en tredjedel af de personer, der er diagnosticeret med OCD, forværres tilstanden under graviditet og umiddelbart herefter, ligesom forekomsten af depressiv lidelse er højere (Forsray et al., 2010). Personer diagnosticeret med OCD synes at have et forlænget fødselsforløb og flere obstetriske komplikationer (Maina et al., 1999), idet kvinden kan være så forpint af angst eller OCD, at hun er ude af stand til at føde vaginalt. Efter fødslen kan OCD for eksempel ses ved, at moderen afstår fra at bade eller passe barnet, fordi hun er sygeligt bange for at komme til at skade det. Der kan således forekomme voldelige fantasier rettet imod barnet, hvilket medfører forpintethed og bekymring hos moderen, der frygter, at hun vil kunne handle på disse fantasier. Dette er i modsætning til den psykotiske person, som ikke bekymrer sig herom. Både angst og OCD kan behandles med godt resultat med evidensbaseret psykoterapi. I enkelte tilfælde kan behandling med et antidepressivt middel være indiceret. I meget sjældne tilfælde kan kombination med et antipsykotisk middel være indiceret.

Behandling med SSRI-antidepressiva

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

1. Ordination og kontrol af patientens behandling bør ideelt ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri
2. Sertralin er førstevalg blandt SSRI. Fordelen ved sertralin er, at behandlingen tilsyneladende uden problemer kan fortsætte under amning
3. En veletableret behandling med citalopram, escitalopram kan fortsættes under graviditeten
4. Fluoxetin er ikke førstevalg bl.a. pga. klinisk vigtige interaktioner, og fordi medicinen kan ophobes i kroppen hos den nyfødte
5. Paroxetin har tidligere været mistænkt for at være associeret til medfødte hjertefejl. Nyere datasæt understøtter ikke disse tidligere fund. Paroxetin har også mange kliniske vigtige interaktioner. Paroxetin kan anvendes under amning
6. Fluvoxamin frarådes grundet begrænsede eller ingen data.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling med SSRI

1. Patienten bør ideelt vurderes af speciallæge i psykiatri
2. Ved eksisterende behandling med citalopram eller escitalopram kan behandlingen fortsættes under graviditeten, men anbefales som udgangspunkt ikke under amning
3. Ved graviditet under en eksisterende behandling med fluoxetin eller paroxetin anbefales kun skift, hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom. Vær opmærksom på klinisk vigtige interaktioner.

Fødsel

Ved behandling op til fødslen med SSRI er der risiko for neonatale komplikationer i form af irritative symptomer. Disse er almindeligvis forbigående og behøver ingen behandling, men enkelte behandlingskrævende tilfælde ses. Studier har desuden vist en øget risiko for persisterende pulmonal hypertension, som dog forekommer meget sjældent, og oftest er selvlimiterende, hvis det opstår. Samlet set anbefales derfor, at mor og barn efter fødslen tilbydes et barselsophold på fødestedet. Vælges ambulante fødsel, bør forældrene modtage information om typiske symptomer hos barnet, således at barnet kan observeres herfor. Generelt anbefales fødsel i Danmark på hospitaler med adgang til pædiatrisk bistand.

Seponering af SSRI anbefales ikke, hvis der fortsat er indikation for behandlingen.

Amning

1. Det er vigtigt, at det diskuteres med den gravide, om hun ønsker at amme. I nogle tilfælde kan ernæring med modermælkerstatning være et godt alternativ
2. Hvis amning ønskes, anbefales sertralin og paroxetin, da der for disse to præparater er færrest rapporterede bivirkninger og mindst udskillelse i modermælken
3. Citalopram og escitalopram bør ikke vælges som udgangspunkt, da der er rapporteret bivirkninger hos ammede børn, men en veletableret behandling med disse lægemidler kan fortsættes under amning
4. Der er kasuistiske meddelelser om ophobning af fluoxetin i diende børn, ligesom lægemidlet har betydeligt interaktionspotentiale, hvorfor det ikke anbefales. Hvis kvinden er blevet behandlet med fluoxetin under graviditeten, kan behandlingen fortsætte under amning, forudsat at der informeres om mulige bivirkninger hos barnet. Specielt skal man være opmærksom på manglende trivsel, og om barnet opnår den forventede vægtøgning.
5. I tvivlstilfælde kan medikamentet måles i barnets blod.
6. Fluvoxamin kan om nødvendigt anvendes.

Rådgivning af gravid, der ikke allerede er i behandling

Rådgivning af kvinder, der ønsker graviditet, bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri. Informationen bør indeholde informationer om fordele og ulemper ved hhv. farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling, og bør skræddersyes til den individuelle patient.

Efter alt hvad vi ved, er problemet særligt hjertemisdannelser, men *number needed to treat, one to harm (NNH)* er høj. Paroxetin og måske også fluoxetin har traditionelt været opfattet som mest risikable. I tidligere studier sås en overhyppighed af hjertemisdannelser i relation til disse lægemidler, men nu må dette betragtes som en gruppeeffekt, der måske kan give sig udslag i en lille overhyppighed.

Nyere præparater bør generelt undgås, da vi har mindst viden om disse.

Har kvinden tidligere haft gavn af et bestemt præparat, og såfremt der intet er, som taler specielt imod dette stof, bør man anvende dette. Risikoen for neonatale komplikationer bør nævnes, så kvinden er forberedt på dem, og specielt bør man oplyse om den forhøjede risiko for PPHN, fordi denne komplikation, om end sjældent, kan være dødelig.

Rådgivning af kvinde, der er i medicinsk behandling, og som ønsker at være gravid

Man bør sammen med kvinden i god tid overveje, om behandlingen skal forsøges aftrappet. I disse overvejelser bør blandt andet indgå et skøn over risikoen for recidiv, hvor svær depressionen var, da den var værst, og om kvinden frembød selvmordsfare. Har kvinden tidligere forsøgt at trappe ud af behandlingen medførende recidiv, kan det tale imod et nyt udtrappingsforsøg. Ligeledes vil restsymptomer trods behandling prædiktere recidiv af depressionen ved udtrapning.

Vælger man at trappe ud, bør kvinden tilbydes omhyggelig opfølgning med henblik på hurtig hjælp ved eventuelt recidiv. Er kvinden i behandling med paroxetin, og hvor udtrapning findes kontraindiceret, kan man overveje at skifte til et andet SSRI, jævnfør ovenstående.

Nogle kvinder er i behandling med flere forskellige psykofarmaka på samme tid, for eksempel et antidepressivum og et antipsykotisk medikament som sederende middel. Sådanne behandlinger bør så vidt muligt forenkles til kun at omfatte et enkelt SSRI (eller evt. et enkelt tricyklisk antidepressivum), fordi man ikke kan forudsige, hvordan flere forskellige stoffer vil interagere i det voksende foster.

Rutinemæssig udtrapning af SSRI 14 dage før fødslen for at undgå neonatale komplikationer kan ikke anbefales (Udechuku et al., 2010, Warburton et al., 2010).

Rådgivning af kvinde, der allerede er i behandling, og som opdager, at hun er gravid

Beslutningen om, hvad man skal gøre, afhænger af, hvor langt henne i graviditeten, kvinden er, når hun opdager, at hun er gravid. Ofte vil hun være godt igennem første trimester, og man må antage, at faren for sværere misdannelser er overstået. Der vil derfor ikke være grund til at stoppe behandlingen. Risikoen for PPHN findes dog stadig. For de fleste af lægemidlerne i denne gruppe gælder, at kvinden kan fortsætte med den medicin, som hun allerede er i behandling med, for ikke at risikere recidiv, hvis man ændrer på behandlingen.

Baggrund

Effekten af SSRI-præparater til behandling af depression, OCD og angst er videnskabeligt veldokumenteret. Tilsvarende er kognitiv terapi og interpersonel psykoterapi veldokumenterede hos ikke-gravide (Videbech et al., 2018) og har også i enkelte undersøgelser vist sig effektive hos gravide. Derfor er disse terapiformer principielt at foretrække ved let til moderat depression og ved angstlidelser hos gravide frem for medicinsk behandling, men de kan være svært tilgængelige, blandt andet på grund af mangel på uddannede terapeuter. Hertil kommer, at ikke alle responderer på psykoterapi. Det sker også jævnligt, at kvinder, der allerede er i behandling med antidepressive medikamenter, ønsker at blive gravide. Eller at kvinden, der er i SSRI-behandling, opdager, at hun er nogle uger til måneder inde i graviditeten. Den praktiserende læge, obstetrikere og psykiatere vil derfor ofte skulle rådgive gravide om en sådan behandling.

Spontane aborter og dødfødsel

Data for spontan abort synes ikke at pege på en risiko for lægemidlerne, men snarere en mindre øget risiko relateret til sygdommen. Associationen mellem brug af SSRI-præparater i graviditeten og aborthyppigheden er dog vanskelig at tolke pga. en lang række fejlkilder, herunder confounding by indication og inkomplette tal: det er langt fra alle tilfælde, at tidlig spontan abort registreres, og de helt tidlige aborter opdager kvinden måske slet ikke (se Appendix), og afgørende mangler ofte tilstrækkelig sammenligning med kvinder med ikke-behandlet depression (Gentile, 2008, Ross, 2013).

I to store studier fra Norge og Danmark var SSRI under graviditeten ikke forbundet med signifikant øget risiko for dødfødsel eller neonatal død (Stephansson et al., 2013, Jimenez-Solem et al., 2013). I et større dansk registerstudie fra 2013 med over 1 million graviditeter fandtes en let øget risiko for spontan abort ved anvendelse af antidepressiv medicin under graviditet, men denne risiko kunne ikke genfindes, når der blev taget højde for alder og psykisk sygdom. Der kunne således ikke findes nogen øget risiko ved anvendelse af SSRI hos gravide kvinder med depression sammenlignet med kvinder med ubehandlet depression (Kjaersgaard et al., 2013). Et andet dansk registerstudie fandt, at spontane aborter kun var lidt højere i gruppen af kvinder eksponeret for SSRI end blandt ueksponerede kvinder (12,6% mod 11,1%), men sammenlignelig med forekomsten blandt kvinder, som 3-12 måneder før graviditeten havde stoppet behandling med et SSRI. Dette indikerer, at den forhøjede risiko er relateret til andre faktorer end SSRI-behandlingen, herunder den tilgrundliggende sygdom, livsstilsfaktorer m.m. (Andersen

et al., 2014).

Et Canadisk studie fra 2009 fandt at hyppigheden af spontane aborter var 13% i SSRI-gruppen mod 8% i kontrolgruppen (Einarson et al., 2009), underbygget i et studie fra 2010 (Nakhai-Pour et al., 2010). Som i mange observationelle studier er der dog metodologiske problemer, blandt andet var der i det Canadiske studie flere kvinder der røg eller som tidligere havde oplevet en spontan abort blandt de SSRI eksponerede sammenlignet med kontrolgruppen.

Medfødte misdannelser

Der foreligger mange opgørelser, som belyser risikoen for medfødte misdannelser hos børn eksponeret for SSRI under graviditeten. Disse er ganske heterogene både med hensyn til kvalitet og kvantitet af data såvel som definitioner af *exposure* og *outcome*. Her er derfor valgt et kort resume af de bedste og største opgørelser:

En meget stor metaanalyse blev publiceret i 2013 (Grigoriadis et al., 2013a). Ved inklusion af mere end 50.000 SSRI-eksponerede gravide fandtes ingen generelt øget risiko for medfødte misdannelser; RR 0,93 (CI: 0,85-1,02) For studier med outcome-data for kardiovaskulære misdannelser med i alt mere end 20.000 SSRI-eksponerede gravide fandtes en let øget risiko; RR 1,36 (CI: 1,08-1,71). En væsentlig del af denne association udgøres af ventrikelseptumdefekter: RR = 1,40 (CI: 1,10-1,77). For hjertemisdannelser har der i nogle studier været en specifik øget risiko ved eksponering for paroxetin og fluoxetin. I metaanalysen fandtes en association specifikt for paroxetin, men ikke for fluoxetin.

Selv om der ikke er konsensus om, hvorvidt dette er en reel association, anbefaler de fleste at undgå disse to præparater under graviditeten. Der kan dog udmærket være kliniske forløb, hvor behandlingsskift fra en igangværende effektiv behandling med paroxetin eller fluoxetin ikke er rationel, fordi risikoen for moderen ved et præparatskift skønnes større end den hypotetiske risiko for fostret.

Nogle vigtige specifikke studier (som alle er med i ovenstående metaanalyse) skal omtales:

Store nordiske undersøgelser viser samstemmende, at brugen af SSRI-præparater medfører misdannelser i hjertet (Kallen and Otterblad Olausson, 2007, Malm et al., 2011, Reis and Kallen, 2010, Pedersen et al., 2009). Der er forskellige mønstre af fund i studierne, samstemmende var der en association med atrium- og ventrikelseptumdefekter (se dog nedenstående beskrivelse af studiet fra Jimenez-Solem et

al). Et dansk studie fra 2021, som tager højde for live birth bias, fandt ingen øget risiko for alvorlige hjertemisdannelser, men genfandt en association med septale hjertemisdannelser (Kolding et al, 2021).

Den absolutte risiko er, uanset kausaliteten, begrænset: blandt kvinder, der ikke tog SSRI-præparater, var risikoen således 0,5%, mens den blandt de, der tog SSRI, var 0,8%. *Number needed to treat, one to harm*, (NNH) beregnedes til 246. Dvs. man skal behandle mere end 246 kvinder med SSRI for at fremkalde ét ekstra tilfælde af septumdefekt, hvoraf en del dog er asymptomatiske. Det kan heller ikke udelukkes, at nogle af de ekstra septumdefekter i SSRI-gruppen blev fundet, fordi man var særligt omhyggelig med at undersøge de fostre, om hvem man vidste, at de havde været eksponeret for SSRI under graviditeten.

I et dansk registerstudie sammenlignede man hyppigheden af hjertemisdannelser for 4.183 børn eksponeret for SSRI med hyppigheden blandt børn, hvis mødre tidligere havde fået SSRI, men som holdt pause med medicinen før graviditeten og genoptog behandlingen efter fødslen. Risikoen for hjertemisdannelser var forhøjet lige meget for begge grupper (Jimenez-Solem et al., 2012). En forklaring kan være *confounding by indication* eller selektionsbias, og studiet er evidens mod en direkte effekt af medicinen, dog kan misklassifikation af medicineksponering i kontrolgruppen potentielt delvist forklare resultatet.

Et stort, farmakoepidemiologisk studie fra USA med 65.000 gravide, som havde anvendt antidepressiv medicin, herunder SSRI-præparater, i 1. trimester, fandt ingen øget risiko for kardielle misdannelser (Huybrechts et al., 2014a).

Nedsat fostervækst og for tidlig fødsel

Et systematisk review fra 2016 fandt, at behandling med SSRI i graviditeten kan medføre for tidlig fødsel. Risikoen var øget med ca. 17% blandt kvinder behandlet med SSRI sammenlignet med ueksponerede kvinder, og risikoen forblev øget selv ved sammenligning med kvinder med depression uden farmakologisk behandling (Eke et al., 2016). Et danske registerstudie fra 2022 fandt, at brug af antidepressiva bl.a. var associeret med en 2,3 dag kortere graviditet, 51 g lavere fødselsvægt og med en OR på 1,43 for moderat præterm fødsel (Rommel et al. 2022).

Nogle studier har også antydnet, at SSRI-eksponering medfører lav fødselsvægt hos børn født til tiden. En metaanalyse af 20 studier fra 2013 fandt dog, at hvis man kun inkluderede studier, hvor kontrolgruppen bestod af kvinder med depression, men uden behandling, forsvandt forskellen (Ross et al., 2013). En del studier viser, at ubehandlet depression i sig selv kan medføre både for tidlig fødsel og lav fødselsvægt

(Huybrechts et al., 2014b, Jensen et al., 2013a).

Komplikationer i forbindelse med fødslen

Mellem 15-30% af børn, hvis mødre har taget et SSRI i den sidste tid af graviditeten, vil timer til dage efter fødslen fremvise symptomer, som muligvis er seponeringssymptomer (Moses-Kolko et al., 2005). Disse består blandt andet af irritabilitet, sitren, slaphed og besvær med at die eller sove. Kramper er også set (Grigoriadis et al., 2013a). Symptomerne hører op af sig selv og kræver almindeligvis ingen behandling, men alvorlige, behandlingskrævende tilfælde forekommer dog. Symptomernes betydning er først og fremmest, at de kan forveksles med tilsvarende symptomer på alvorlige sygdomme, for eksempel lavt blodsukker og hjerneskade, og der kan være problemer i forhold til etableringen af amningen eller mor-barn-tilknytningen. Derfor observerer man på nogle obstetriske afdelinger børnene 1-2 døgn, inden mor og barn udskrives. Hvis symptomerne er særligt udtalte, kan man vælge at observere barnet på en neonatalafdeling. En dansk undersøgelse af børn født af SSRI-behandlede mødre viste gennemsnitlig lavere Apgar-score hos barnet og højere grad af indlæggelse på neonatalafdeling sammenlignet med børn, der ikke var eksponeret for SSRI under graviditeten (Lund et al., 2009). Et dansk registerstudie fra 2013 viste, at brug af SSRI under graviditeten øger risikoen for lav Apgar-score hos barnet uafhængigt af moderens depression (Jensen et al., 2013b). I princippet kan symptomerne komme ved alle typer SSRI, men paroxetin er i et enkelt studie fundet særlig hyppigt associeret til disse (Costei et al., 2002). Kvinden bør oplyses om risikoen for, at barnet kan få disse symptomer, og hvad hun i givet fald skal gøre.

Et registerstudie over 120.000 nyfødte fra perioden 1998-2001 viste ikke nogen effekt på det nyfødte barns helbred ved at reducere eksposition for SSRI i slutningen af graviditeten (Warburton et al., 2010).

Persisterende pulmonal hypertension (PPHN)

I minutterne efter fødslen ændres barnets kredsløb. Denne proces styres bl.a. af prostaglandiner, og man regner med, at serotonin uden for centralnervesystemet også medvirker. Det hænger muligvis sammen med serotonins påvirkning af blodkar. Der er en række forhold og sygdomme, der kan forstyrre denne vigtige proces. Misdannelser af lungerne, diafragmahernier og mekoniumaspiration kan blandt mange andre tilstande medføre PPHN, men undersøgelser tyder på, at risikoen også forøges, hvis moderen er i behandling med SSRI efter 20. graviditetsuge. Symptomerne debuterer umiddelbart efter fødslen og omfatter dyspnø og cyanose. Tilstanden kan oftest behandles, men er alvorlig og potentielt livsfarlig.

I et populationsbaseret kohortestudie fra de nordiske lande omfattende 1,6 millioner nyfødte født efter 33. uge undersøgte man blandt andet hyppigheden af PPHN. Blandt ikke-SSRI eksponerede børn var hyppigheden 1,2 pr. 1000, mens den for børn eksponeret for SSRI efter uge 20 var 3 pr. 1000. Dette giver en justeret oddsratio på 2,1 (95% CI 1,5–3,0). Risikoen var forøget i nogenlunde samme grad for alle typer SSRI, hvilket antyder, at det er en klasseeffekt (Kieler et al., 2012). En nyere metaanalyse, der inkluderer ovennævnte data, fandt, at forekomsten af PPHN blandt ikke-eksponerede var 1,8 per 1000 mod 2,9 per 1000 børn eksponeret for SSRI eller SNRI. Den absolutte risiko er altså meget lille med en NNH på 1000 (Masarwa et al., 2019).

En metaanalyse viste, at tidlig eksponering for SSRI ikke øgede risikoen for PPHN, mens eksponering sent i graviditeten (efter uge 20) øgede risikoen med en faktor 2,50 (95% CI 1,32-4,73), den absolutte hyppighed var 2,9-3,5 per 1000 nyfødte, hvilket medførte at NNH var mellem 286 og 351 (Grigoriadis et al., 2014). Det er sandsynligt, at man kan eliminere den forøgede risiko, hvis moderen kan undvære SSRI i for eksempel den sidste måned før fødslen. Udfordringen er dog, at det øger risikoen for tilbagefald, netop som hun skal til at føde.

Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling

I eksperimentelle dyremodeller, primært hos gnavere, påvirker SSRI den tidlige hjerneudvikling. Dette kan imidlertid ikke ekstrapoleres direkte til mennesker, nedenfor er en række humane data beskrevet:

I et amerikansk (Gentile og Galbally, 2011) og i et dansk studie (Pedersen et al., 2010) har man fundet associationer til let forsinket motorisk udvikling. I en opfølgning på det danske studie fandt man dog ingen sammenhæng mellem eksponering for antidepressiva generelt og adfærd i 4-5-årsalderen (Pedersen et al., 2013). Studierne er vanskelige at tolke. For eksempel kan selve depressionen hos moderen i sig selv forsinke barnets udvikling, og man kan ikke skille denne effekt fra medicinens virkning. En sådan sammenhæng fandt man i det førnævnte danske studie, hvor moderens depression, formentligt efter fødslen, var en prædiktor for barnets adfærdsproblemer.

En undersøgelse skal omtales for at illustrere problemerne ved at vurdere sådanne videnskabelige resultater: Croen et al. undersøgte 298 tilfælde af Aspergers syndrom (AS) og fandt, at 6,7% af kvinderne, der fik et barn med dette syndrom, havde taget SSRI under graviditeten, mens kun 3,3% af raske børns mødre havde taget SSRI. Det vil sige, at hyppigheden af AS syntes fordoblet, hvis moderen tog SSRI under graviditeten (Croen et al., 2011). Heldigvis er risikoen for AS meget lav: Cirka 0,26 pr. 1000 børn. Så selv

hvis risikoen fordobles, er den stadig meget lav. Forfatterne udelukker heller ikke, at det, de i virkeligheden påviser, er en genetisk disposition for AS - kvinderne, der fik behandling, havde selv psykiske vanskeligheder på grund af Asperger-træk, og det øgede risikoen for, at de fik depression eller angst og derefter modtog behandling med SSRI. Samtidig havde deres børn øget risiko for AS, da man ved, at der er et betydeligt arveligt element i sygdommen. En anden mulighed er, at børnenes sygdom skyldes moderens sygdom og ikke hendes behandling, altså at hendes depression forstyrrede udviklingen af deres tilknytning til andre mennesker. I et dansk registerstudie med over 600.000 børn fandtes ingen sammenhæng mellem eksponering for antidepressiv medicin i fostertilstanden og autismspektrumforstyrrelser (Sorensen et al., 2013).

I de eksisterende undersøgelser har man stort set kun har fulgt barnet til 5-10-årsalderen. Der findes dog en enkelt undersøgelse, der viser, at jo sværere depressive symptomer, kvinden havde under graviditeten, jo større var risikoen for, at hendes barn havde haft en depression ved 18-årsalderen (Pearson et al., 2013). Det kunne være interessant at kigge på længerevarende effekter i fremtidige studier – om end metodologisk vanskeligt.

En anden væsentlig fejlkilde er, at de spørgeskemaer, som i en del studier bruges til at vurdere neuroudvikling hos børnene, f.eks. Strength and Difficulties Questionnaire, SDQ, er udviklet til screening og ikke valideret som kvantitative målestokke for børns udvikling. Følgelig bør studier, som benytter sig af denne slags redskaber, tolkes yderst varsomt.

Amning

Sertralin

Kan anvendes under amning. RVD er cirka 2%.

Paroxetin

Kan anvendes under amning. RVD er cirka 2%.

Fluvoxamin

Kan anvendes under amning. RVD er cirka 1%.

Citalopram

Bør ikke anvendes som udgangspunkt, da der er rapporteret bivirkninger hos to ammede børn i form af neonatal irritabilitet og nedsat mælkeindtag. RVD er cirka 4%. En veletableret behandling med god klinisk

effekt kan fortsættes under amning, såfremt moderen informeres om at observere barnet for eventuelle bivirkninger.

Escitalopram

Bør ikke anvendes som udgangspunkt. RVD er cirka 5-8%. En veletableret behandling med god klinisk effekt kan fortsættes under amning.

Fluoxetin

Bør ikke anvendes. Fluoxetin har en lang halveringstid, hvilket kan medføre risiko for ophobning i ammede børn. Hertil kommer, at lægemidlet har betydelige kliniske interaktioner. RVD er cirka 7% (1-14%). Et andet lægemiddel bør vælges, hvis muligt, men såfremt en veletableret behandling ønskes fortsat efter fødslen, bør moderen overveje, om hun ønsker at amme eller kan acceptere at give flaskeernæring. Vælges det at amme under fluoxetin-behandling, skal moderen informeres om mulige bivirkninger til lægemidlet (sedation, irritabilitet, manglende vægtøgning) og om at observere barnet for disse.

Behandling med serotonin-noradrenalin- genoptagelses- hæmmere (SNRI)

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Venlafaxin og duloxetin kan ikke anbefales som førstevalg under graviditeten. For begge præparater er datamængden dog stor og opfylder kriterierne, men kan ikke matche mængden af undersøgelser af SSRI.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Venlafaxin og duloxetin anbefales ikke som førstevalg under graviditeten.

Igangværende klinisk tilfredsstillende behandling med venlafaxin eller duloxetin kan fortsætte.

Amning

Venlafaxin anbefales som udgangspunkt ikke, da RVD er omkring 6-8%, om end der ikke er beskrevet bivirkninger hos det ammede barn. Duloxetin kan anvendes, idet RVD er omkring 1%. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Baggrund

Der er data for mange tusinde førstetrimester-eksponerede uden tegn på en overordnet øget risiko for uønsket fosterpåvirkning som følge af SNRI (Lassen et al., 2016, Bérard et al., 2017).

Hovedparten af disse data omhandler venlafaxin, men for duloxetin er der data for mere end 3.000 førstetrimester-eksponerede uden tegn på væsentlig overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Et stort studie med 2.500 førstetrimester-eksponerede levendefødte børn fandt overordnet ingen overhyppighed af medfødte misdannelser sammenlignet med ikke-eksponerede såvel som med børn eksponeret for SSRI-præparater (Huybrechts et al., 2020).

Nogle studier, hvoraf Huybrechts et al., 2020, er det største, peger på en lille øget risiko for kardielle misdannelser i relation til SNRI-behandling under graviditeten, men dette er ikke et konsistent fund. Et større farmakoepidemiologisk studie fra USA med 6.900 kvinder eksponeret for SNRI fandt således ingen signifikant øget risiko for hjertemisdannelser hos barnet (Huybrechts et al., 2014a). Et dansk studie fra 2021 fandt en øget risiko for alvorlige, men meget sjældne, hjertemisdannelser efter eksponering for venlafaxin, (Kolding, 2021). Sammenhængen i det danske studie kan skyldes confounding by indication, dog kender vi ikke andre specifikke årsager til hypoplastisk venstre ventrikel syndrom (HLHS) med en tilsvarende association til depression.

Irritative seponerings symptomer er set hos nyfødte. Frekvensen og alvorligheden er omdiskuteret, men langt de fleste tilfælde er milde og selvlimiterende. Svenske opgørelser over kvinder, som har anvendt SNRI under graviditeten, fandt, at symptomerne hos nyfødte mindede meget om dem, som ses under behandling med et SSRI (Lennestal and Kallen, 2007).

Som ved SSRI medfører behandling i slutningen af graviditeten en lille, men forøget risiko for PPHN (Masarwa et al., 2018).

Venlafaxin har kunnet påvises i blodet hos diende spædbørn uden påviselige effekter på børnene. Dog er der kun publiceret data på i alt 12 eksponerede børn (Newport et al., 2009). RVD er omkring 6-8%, hvorfor lægemidlet som udgangspunkt ikke anbefales til ammende kvinder.

Duloxetin kan om nødvendigt anvendes under amning, idet lægemidlet har en RVD på under 1% uden tegn på påvirkning af de ammede børn.

Behandling med noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA)

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

Mirtazapin kan om nødvendigt anvendes under graviditeten, men er ikke førstevalg. Datamængden er langt mindre end for SSRI, men lever dog op til kriterierne.

På grund af utilstrækkelig datamængde anbefales mianserin ikke under graviditeten.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Mirtazapin er ikke førstevalg under graviditet, men en veletableret behandling kan fortsættes.

Ved behandling med mianserin bør præparatskift forsøges, men der kan være forhold, der taler for at fortsætte en igangværende behandling, hvis kvinden fx tidligere ikke har responderet på anden behandling.

Amning

Mirtazapin og mianserin kan anvendes under amning. For begge præparater ses en RVD på ca. 2%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos de ammede børn.

Baggrund

Mirtazapin og mianserin udøver deres antidepressive effekt ved påvirkning af det monoaminerge system i hjernen. Der er ikke publiceret studier om eventuelle langtidseffekter på barnet efter eksponering i graviditeten. I data for omkring 1.300 førstetrimester-eksponerede graviditeter ses ingen tegn på teratogenicitet. Nogle data antyder en lille øget risiko for præterm fødsel og spontan abort, men confounding by indication kan have betydning. Irritative seponeringssymptomer er set hos nyfødte som ved andre antidepressiva. Langt de fleste tilfælde er milde og selvlimiterende. (Djulus et al., 2006, Kjaersgaard et al., 2013, Janusinfo.se, Winterfeld et al., 2015).

Mirtazapin og mianserin kan begge om nødvendigt anvendes under amning, idet RVD for begge lægemidlers vedkommende er ca. 2%. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn. Datamængden for mianserin er dog begrænset (Schaefer et al. 2014).

Behandling med tricykliske antidepressiva (TCA)

Anbefalinger

Generelt anbefales tricykliske antidepressiva ikke som førstevalg ved behandling af en depression. Datamængden for de hyppigst brugte TCA opfylder kriterierne, men der er væsentlig flere data for brug af SSRI hos gravide og ammende. Dertil kommer, at TCA har en betydeligt mere omfattende bivirknings- og interaktionsprofil og derfor generelt ikke betragtes som førstevalg.

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

De tricykliske antidepressiva amitriptylin, clomipramin og nortriptylin synes ikke at være forbundet med øget risiko for misdannelser. Datamængden for disse lægemidler opfylder kriterierne anført i indledningen. For de øvrige tricykliske antidepressiva er data for sparsomme til, at de kan anbefales.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Plasmamonitorering af tricykliske antidepressiva bør udføres løbende under graviditeten, for eksempel hver 3. måned, da der kan være risiko for, at omsætningen af TCA ændres, således at koncentration i blodet bliver lavere end tiltænkt.

Fødsel

Tricykliske antidepressiva er, som andre antidepressiva, forbundet med en øget risiko for forbigående påvirkning af barnet lige efter fødslen. Der kan ses irritative symptomer hos det nyfødte barn i form af øget gråd, men også symptomer som forstoppelse, problemer med vandladning og kvalme, der kan tyde på antikolinerg påvirkning.

Amning

RVD for amitriptylin, nortriptylin, clomipramin og imipramin er omkring 1-3%.

Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger hos ammede børn ved maternel behandling med amitriptylin, clomipramin, imipramin og nortriptylin.

Baggrund

Nogle af stofferne er kemisk beslægtede. For eksempel er amitriptylin et aktivt forstadium til nortriptylin, og tilsvarende har clomipramin og imipramin samme grundstruktur. For maprotilin og dosulepin er der publiceret sparsomme eller ingen humane data vedrørende brug under graviditet.

Tidligere studier påviste en mulig association mellem misdannelser af ekstremiteterne og brug af clomipramin, imipramin, nortriptylin eller amitriptylin i graviditeten (Idanpaan-Heikkila and Saxen, 1973). Efterfølgende studier, herunder tre prospektive og en stor case-serie, har dog ikke kunnet bekræfte associationen. Studierne bygger på omkring 400 eksponerede (Nonacs and Cohen, 2002). Et svensk registerstudie af 14.821 kvinder behandlet med antidepressiva fandt, at clomipramin medfører øget risiko (OR: 1.84) for ventrikelseptum- og atrieseptumdefekt (Reis and Kallen, 2010). Det anføres dog samtidigt, at der kan foreligge confounding by indication, hvorfor man anbefaler at undgå brug af TCA ved planlagt graviditet, mens der ikke findes grund til ophør af veletablerede behandlinger med ovennævnte præparater under graviditet.

Der er beskrevet symptomer forenelige med en seponeringsreaktion hos nyfødte eksponeret for imipramin eller clomipramin. Der er ikke publiceret tilsvarende rapporter om symptomer efter eksponering for amitriptylin eller nortriptylin, men der må formodes at være tale om en klasseeffekt. Der er endvidere beskrevet et tilfælde med urinretention hos et nyfødt barn eksponeret for nortriptylin i fostertilstanden, hvilket kan hænge sammen med antikolinerge effekter af dette lægemiddel og andre TCA.

Der foreligger enkelte studier vedrørende udvikling af børn indtil førskolealderen, der under graviditeten har været eksponeret for TCA (Nulman et al., 1997). To studier har ikke kunnet påvise påvirkning af IQ, sprog eller adfærdsudvikling efter eksponering for TCA. Inden for gruppen af TCA'er har nortriptylin været anbefalet, dels pga. mindre udtalt kolinerg effekt.

Amitriptylin, nortriptylin, clomipramin og desipramin (den aktive metabolit til imipramin) kunne ikke genfindes i blodet af diende spædbørn, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet. RVD for disse lægemidler er 1-3%.

Dosulepin er målt i modermælken samt i diende børns blod, men der er ikke rapporteret om bivirkninger for barnet. Maprotilin kan måles i modermælken, men der foreligger i øvrigt kun sparsomme data.

Det er usikkert, om TCA påvirker hjerneudviklingen. Der er dog ikke tegn på alvorlige problemer i opvæksten efter eksponering i graviditeten vurderet ud fra to studier med samlet 116 eksponerede (Nulman et al., 1997).

Behandling med mono-amino-oxidasehæmmere

Anbefales ikke på grund af utilstrækkelige data.

Behandling med agomelatin

Anbefales ikke på grund af utilstrækkelige data.

Behandling med vortioxetin

Anbefales ikke på grund af utilstrækkelige data.

Bipolar lidelse

Mindst 40.000 danskere er ramt af bipolar affektiv sindslidelse, tidligere benævnt mani-depressiv lidelse. Betegnelsen "bipolar" dækker over lidelsens to poler, den maniske og den depressive pol. Alle mennesker oplever humørsvingninger, men ved den bipolare lidelse er der tale om, at humørsvingningerne bliver ekstreme og overdrevne. Sygdommen bryder oftest ud i 16-18-årsalderen eller i den tidlige voksenalder. Mennesker med bipolar lidelse diagnosticeres ofte mange år efter debut af sygdommen (Videbech et al., 2018).

Personer med en bipolar lidelse har en selvmordsrisiko på 10-15%, og symptomerne ledsages ofte af andre psykiske problemer, for eksempel angst og misbrug. På grund af sygdommens cykliske faser og risiko for tilbagefald vil forebyggende stemningsstabiliserende behandling oftest være indiceret. Ubehandlet medfører sygdommen ofte store konsekvenser for den enkelte og familien i form af alvorlige økonomiske, arbejdsmæssige og sociale omkostninger (Videbech et al., 2018).

Hvad er mani?

I den maniske fase er stemningslejet løftet, og personen beskrives oftest som værende "oppe at køre", "have meget fart over feltet" og som værende socialt indsmigrende og charmerende, skridende over mod en socialt upassende opførsel med manglende forståelse for grænser. Den maniske fase inddeles i flere sværhedsgrader: Hypomani, moderat mani og svær mani. En mani kan opstå meget pludseligt og udvikle sig enten over ganske få timer eller nogle uger (Videbech et al., 2018).

Risikoen ved ikke at behandle den bipolare tilstand hos gravide

Risikoen for tilbagefald med depression eller mani synes at være størst i 4.-9. måned af graviditeten. Nogle undersøgelser finder, at cirka 35% får tilbagefald trods medicinsk behandling, mens 85% får tilbagefald uden medicin, primært i form af depressive episoder eller blandingstilstande med både maniske og depressive symptomer på samme tid (Viguera et al., 2007). Ved manglende behandling af moderen kan fosteret blive udsat for større koncentration af stresshormonerne, især hvis den bipolare tilstand destabiliseres. Sygdomsgennembrud hos moderen kan have alvorlige konsekvenser for hendes barn, da det medfører øget risiko for overforbrug af alkohol, tobak og illegale stoffer, dårlig ernæring,

seksuelt overførte sygdomme, selvmord, nedsat moderomsorg for barnet og fysisk vold mod barnet (Appleby et al., 1998, Bonari et al., 2004, Ernst and Goldberg, 2002, Spinelli, 2004, Yonkers et al., 2004).

Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med bipolar lidelse

Man bør altid drøfte muligheden for graviditet med denne gruppe kvinder. Desuden bør man undgå psykofarmaka, der er særligt problematiske under en graviditet, som for eksempel valproat og carbamazepin. Evidensen for den forebyggende effekt er ringe for valproat og carbamazepin, hvorfor de primært bør anvendes i den akutte manibehandling, hvis andre behandlinger har vist sig ineffektive eller ikke tåles (EMA, 2014). Samtidig bør man sikre sig, at kvinden ikke er gravid. Valproat øger desuden risikoen for polycystisk ovariesyndrom, som kan medføre uregelmæssig menstruation og infertilitet. Ved start og seponering af orale kontrceptiva indeholdende østrogen skal der tages højde for, at østroget øger nedbrydningen af lamotrigin med cirka 50%. Antipsykotika kan øge prolaktin og give infertilitet. Det ses især ved risperidon og førstegenerations antipsykotika, men kan forekomme ved alle antipsykotika (Taylor et al, 2017).

Behandling med stemningsstabiliserende medicin

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart af behandling under graviditeten

1. Ordination og kontrol af patientens behandling bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri, ideelt på en specialklinik inden for regionspsykiatrien, samt obstetrikere
2. Lithium er fortsat en hjørnesten i behandlingen af bipolar lidelse, og da den absolutte risiko for teratogene skader er lille, anbefales det at anvende lithium, såfremt der efter en samlet vurdering findes indikation for stemningsstabiliserende behandling under graviditeten. Løbende måling af plasmakoncentrationen skal foretages frem til efter fødslen
3. Valproat er kontraindiceret
4. Carbamazepin bør så vidt muligt undgås under graviditet pga. høj risiko for neuralrørsdefekter
5. Ved bipolar lidelse med primært eller udelukkende maniske episoder kan lithium, quetiapin, aripiprazol eller olanzapin anvendes
6. Ved bipolar lidelse med primært depressive episoder eller uden maniske episoder gennem mange år kan lithium, quetiapin eller lamotrigin anvendes. For lamotrigin anbefales brug af doser op til 325 mg. Særlig forsigtighed tilrådes ved højere doser, hvor plasmakoncentrationsmåling tilrådes hver måned
7. Effekten af antidepressiva ved bipolar lidelse er omdiskuteret, hvorfor disse stoffer generelt ikke bør anvendes til kvinder med bipolar lidelse. Der kan dog være individuelle kliniske hensyn, der skal tages hensyn til.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Patienten bør vurderes af speciallæge i psykiatri. Indikationen for medicinsk behandling under graviditet af kvinder med bipolar lidelse beror bl.a. på følgende faktorer:

1. Den generelle evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling af forskellige præparater
2. Den generelt forhøjede risiko for tilbagefald/udvikling af nye episoder under og efter graviditet med og uden stemningsforebyggende medicin
3. Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater
4. Den individuelle patients sygdomsforløb (debuttidspunkt, aktuel alder, antal sygdomsepisoder, type og sværhedsgrad af affektive episoder, evt. tidligere graviditetsforløb)
5. Effekt og evt. bivirkninger af stemningsstabiliserende medicin for den enkelte patient

På baggrund af punkterne 1-5 foretages en klinisk vurdering af patientens individuelle risiko for affektive episoder versus teratogene skader, hvilket danner baggrund for patientens beslutning vedrørende medicinsk behandling under graviditeten.

Fødsel

Ved behandling med især lithium, men også lamotrigin og andre stemningsstabiliserende lægemidler skal det huskes, at kvinden under graviditeten omsætter og udskiller lægemidler hurtigere end vanligt. Derfor skal der umiddelbart efter fødslen tages stilling til dosis, evt. ved hjælp af plasmakoncentrationsmålinger (især for lithium).

Amning

Brug af lithium under amning frarådes generelt, men kan anvendes under tæt observation. RVD er meget høj, mellem 12-30%.

Lamotrigin anbefales som udgangspunkt ikke, men kan anvendes under amning, trods den høje RVD (8-10%), under tæt observation af barnet. Under graviditeten anbefales en maksimal øvre dosis på 325 mg dagligt, tilsvarende kan overvejes under amning, men der findes ikke gode safety data. Der bør udvises skærpet opmærksomhed hos præmature.

Valproat og carbamazepin kan anvendes under amning. RVD er 1-2% og 4-6%, respektivt, og der er ikke set bivirkninger hos ammede børn.

Brug af pregabalin anbefales ikke under amning grundet få data.

Baggrund

Farmakologisk behandling af bipolar lidelse under graviditet er en højt specialiseret funktion, som ifølge Sundhedsstyrelsen kun bør varetages i specialklinikker for affektive lidelser. Vejledning i medicinsk behandling af gravide kræver nøje kendskab til patienten og det konkrete sygdomsforløb, til særlige risikofaktorer og til behandlingen. Den bør foregå i et tæt samarbejde med obstetriske afdelinger.

Ophør med stemningsstabiliserende medicin under graviditet øger risikoen for tilbagefald betydeligt (Viguera et al., 2007). Principielt må det anbefales at bruge lavest mulige effektive dosis stemningsstabiliserende medicin samt at anvende så få præparater på én gang som muligt. Man skal være opmærksom på, at dosisøgning ofte er nødvendigt i 3. trimester, hvor blodvolumen øges med ca. 30% (Sit et al., 2008). Plasmamonitorering anbefales, f.eks. med blodprøve hver måned, bl.a. fordi flere af leverens enzymsystemer har øget aktivitet under graviditeten, hvilket betyder, at for eksempel lamotrigin nedbrydes hurtigere (Appendix). Da plasmavolumen og nyrenes filtrationshastighed øges under graviditeten og normaliseres lige efter fødslen, betyder det, at det kan være nødvendigt at øge lithiumdosis under graviditeten og tilsvarende reducere lige efter fødslen.

Generel evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling af forskellige præparater

Evidensen for vedligeholdelsesbehandling kan opsummeres på baggrund af guidelines fra the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Grunze et al., 2013). Lithium er det præparat, som har den bedste evidens for en stemningsstabiliserende effekt ved bipolar lidelse. Quetiapin har, som lithium, vist stemningsstabiliserende effekt i forhold til forebyggelse af depression, mani og blandingsepisoder, mens der er mindre evidens for, at olanzapin forebygger depressive episoder. Aripiprazol forebygger ikke depressive episoder, men kun maniske og blandingsepisoder, ligesom alle andre atypiske antipsykotika. Valproat har effekt ved akut mani, mens evidensen for den forebyggende effekt over for mani er ringe. Lamotrigin forebygger særligt depressive episoder.

Generel risiko for tilbagefald/udvikling af nye episoder under og efter graviditet med og uden stemningsforebyggende medicin

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, som har sammenlignet effekt af stemningsstabiliserende medicinsk behandling versus ingen behandling under graviditet. Der er imidlertid en betydelig

risiko for udvikling af affektive episoder under og efter graviditeten, hvilket taler for at sikre en stemningsstabiliserende behandling.

Under graviditet

Viguera et al. fandt i en prospektiv, ikke-randomiseret undersøgelse, at 71% af i alt 89 kvinder med kendt bipolar lidelse udviklede en ny affektiv episode under graviditet (Viguera et al., 2007). De fleste episoder var depressive eller blandingstilstande, og 47% optrådte i 1. trimester. Kvinder, som ophørte med medicinsk behandling umiddelbart før graviditeten, havde to gange øget risiko for udvikling af nye episoder og var syge i fem gange så mange uger under graviditeten sammenlignet med kvinder, som fortsatte den stemningsstabiliserende medicinske behandling. Ved akut mani under graviditeten anvendes antipsykotika eller ECT, som ikke påvirker fostret uhensigtsmæssigt, og som omtales nøjere i et senere afsnit.

Efter graviditet

En dansk register-baseret undersøgelse viste, at 26,9% af kvinder med kendt bipolar lidelse blev indlagt inden for en periode på et år efter fødslen. Der var størst risiko for indlæggelse i perioden 10-19 dage efter fødslen (Munk-Olsen et al., 2009). Patienter med bipolar lidelse har desuden en øget risiko for at udvikle en fødselspsykose (Harlow et al., 2007), især i de første 4 uger efter fødslen. Risikoen for tilbagefald er 8 gange større i de første måneder efter fødslen, hvilket øger behovet for tæt opfølgning og støtte i denne periode.

Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater

Lithium

Der er data for ca. 1.700 1. trimester-eksponerede. Data er ikke helt entydige, men risikoen for medfødte hjertemisdannelser er væsentligt mindre end tidligere antaget. Risikoen synes højst øget fra omkring 1% til omkring 1,5% (Munk-Olsen et al., 2018, Paterno et al., 2017a). Derudover er især polyhydramnios og føtal/neonatal polyuri beskrevet på kasuistisk basis.

Risikoen for Ebsteins anomali (højresidig ventrikulær hypoplasi og placering af trikuspidal klappen) hos børn er 1:20.000. Hos børn eksponeret for lithium i 1. trimester synes risikoen at ligge mellem

1:1.000-1:2.000, hvilket er 10-20 gange øget i forhold til baggrundsbefolkningens risiko (Yonkers et al., 2004, Jacobson et al., 1992, Cohen et al., 1994, Diav-Citrin et al., 2014), men i absolutte tal stadig en meget lille risiko. En meta-analyse publiceret i Lancet identificerede 62 studier af mulig teratogen effekt af lithium (McKnight et al., 2012). Risikoen for Ebsteins anomali var ikke statistisk signifikant øget blandt børn eksponeret for lithium sammenlignet med risikoen blandt ueksponerede børn, men estimatet er usikkert grundet det lave antal tilfælde af Ebsteins anomali.

Artiklen referer også til et case-kontrol-studie over børn født med misdannelser generelt, som ikke fandt statistisk signifikant flere kvinder behandlet med lithium i misdannelsesgruppen (6 ud af 10.698) sammenlignet med kontrolgruppen af børn uden misdannelser (5 ud af 21.546) (Czeizel and Racz, 1990). Lithium må fortsat betragtes som en hjørnesten i behandlingen af bipolar lidelse, og da den absolutte risiko for teratogene skader er lille, anbefales det at anvende lithium, såfremt der efter en samlet vurdering findes indikation for stemningsstabiliserende behandling under graviditeten (Gentile, 2012).

Ved eksponering i 1. trimester bør der tilbydes misdannelsesscanning, og behandling af gravide bør varetages af en speciallæge i psykiatri på en specialklinik for affektive lidelser i samarbejde med en obstetrisk afdeling.

Da den renale lithium clearance stiger betydeligt i løbet af graviditeten og falder sidst i graviditeten (og ret udtalt ved fødslen), skal dosis af lithium justeres under hyppig kontrol af plasma-lithium. Nedenfor forslag til monitoringsplan:

Graviditetsuge	Blodprøver	Ansvarlig
12	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
19	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
24	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
28	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
32	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
36	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater
37	Lithium, væsketal	Psykiater
38	Lithium, væsketal	Psykiater
39	Lithium, væsketal	Psykiater
40	Lithium, væsketal, Ca ⁺⁺ , TSH	Psykiater

Fødsel

Pauser lithium (gerne 24-38 timer før hvis muligt)	Obstetriker
Undgå dehydrering (rigelig p.o væske eller i.v. NaCl)	Obstetriker

Post partum:

Opstart med prægravid dosering 1. dag postpartum, herefter:

Dag	Blodprøver	Ansvarlig
1. dag	Lithium.	Obstetriker
3. dag	Lithium	Obstetriker
7. dag	Lithium, væsketal, Ca++, TSH	Psykiater
13. dag	Lithium	Psykiater
21 dag	Lithium	Psykiater
28. dag	Lithium, væsketal, Ca++, TSH	Psykiater

Antiepileptika

Der findes generelt en sammenhæng imellem dosis og risikoen for misdannelser, hvorfor det er vigtigt at vurdere, om den gravide kvinde kan behandles med en lavere dosis under graviditeten (Tomson et al., 2011).

Lamotrigin

Der er data for mange tusinde 1. trimester-eksponerede gravide i monoterapi uden tegn på overhyppighed af misdannelser. Generelt anbefales brug af lamotrigin op til 325 mg. Særlig forsigtighed tilrådes ved højere doser.

Ved doser over 325 mg dagligt er der et større datasæt, som tyder på en let øget risiko for medfødte misdannelser på ca. 4,3%, men dette fund er dog ikke entydigt demonstreret i andre større datasæt (Campbell et al., 2014, Pariente et al., 2017, Tomson et al., 2018, Vajda et al., 2019, Weston et al., 2017).

Enkelte rapporter angiver en øget risiko for læbe-gane- spalte, hjertemisdannelser og hypospadi (Holmes et al., 2008, Goodwin, 2007). Risikoen synes øget ved dosis over 325 mg pr. dag (Morrow et al., 2006, Tomson et al., 2013), men data er modstridende og sammenhængen ikke entydig.

Plasmaniveauet af lamotrigin falder med 60-65% i 2.-3. trimester (de Haan et al., 2004, Tomson et al., 2013) og bør følges nøje under graviditeten, for eksempel med blodprøve hver måned. Efter fødslen stiger plasmakoncentrationen af lamotrigin igen, hvorfor dosis vil skulle nedjusteres.

Profylaktisk behandling med folinsyre (5 mg dagligt) bør iværksættes ved graviditetsønske for at forebygge neuralrørsdefekter. Behandlingen med folinsyre fortsætter i 1. trimester (Li et al., 2003).

Valproat og carbamazepin

Brug af især valproat og i mindre grad carbamazepin under graviditet medfører forøget risiko for medfødte misdannelser, herunder neuralrørsdefekt. Valproat er regulatorisk kontraindiceret under graviditet. Brugen frarådes derfor generelt og skal forbeholdes kvinder, hvor anden behandling ikke er tilstrækkelig. Ved brug tilrådes profylaktisk folinsyretilskud (5 mg dagligt) i første trimester ved valproatbehandling og under hele graviditeten ved carbamazepinbehandling.

Valproat er associeret med en risiko for medfødte misdannelser på ca. 8-10%, hvilket ser ud til at være dosisafhængigt, idet risikoen stiger betydeligt ved doser over 1.000 mg dagligt. Man taler ligefrem om et *føtalt valproatsyndrom*, som er karakteriseret ved forskellige kombinationer af neuralrørsdefekter, kraniofaciale, kardielle og urogenitale misdannelser samt ekstremitetsmisdannelser. Risikoen for neuralrørsdefekter er ca. 1,5% (Petersen et al., 2018, Tomson et al., 2015, Tomson et al., 2018, Weston et al., 2016). Valproat kan muligvis påvirke den føtale hjerne, og der er fundet en høj association mellem valproat-eksponering i fostertilstanden og senere risiko for autisme (Christensen et al., 2013).

For carbamazepin er risikoen for medfødte misdannelser angivet til mellem 4,5 og 7,2% i forskellige opgørelser. Risikoen er størst ved doser over 700 mg dagligt. Carbamazepin er forbundet med en risiko for medfødte neuralrørsdefekter på ca. 1%. Ved anvendelse bør der foruden folsyre 5 mg dagligt under hele graviditeten gives vitamin K 10 mg dagligt den sidste måned af graviditeten (Campbell et al., 2014, Petersen et al., 2017, Tomson et al., 2018, Vajda et al., 2018, Weston et al., 2016).

Pregabalin

Pregabalin anvendes ved angstlidelser, kramper og fibromyalgi og udskilles uforandret via nyrerne. Udskillelsen øges sandsynligvis i graviditeten, men der foreligger ikke større studier heraf. Hos nyfødte er halveringstiden 14 timer mod normalt 5-7 timer for pregabalin.

Der foreligger data for cirka 700 førstetrimester-eksponerede i monoterapi. Det største studie viste ingen øget forekomst af malformationer efter justering for confoundere, men mindre studier fandt en

risiko på op til 6% (Mostacci et al., 2018, Patorno et al., 2017b, Veiby et al., 2014, Winterfeld et al., 2016). Pregabalin bør ikke vælges som ny behandling til gravide, men en veletableret behandling kan fortsættes.

Amning

Lithium

RVD er meget høj, mellem 12-30%. Ammede børn opnår plasmakoncentrationer, som er op til 20-50% af moderens. Bivirkninger er set, men sjældent alvorlige bivirkninger. Lithium kan medføre dehydrering, udtrætning, hypotoni og EKG-forandringer hos barnet. Brug af lithium under amning frarådes almindeligvis, men kan anvendes under tæt observation af barnet.

Lamotrigin

RVD er relativt høj, ca. 8-10%. Ammede børn opnår plasmakoncentrationer på omkring 20-30% af moderens. Der er beskrevet mange forløb uden bivirkninger hos ammede børn. Et tilfælde af neonatal apnø er beskrevet, hvor moderen fik 850 mg dagligt. Amning anbefales som udgangspunkt ikke, men kan gennemføres under tæt observation af barnet. Under graviditet gælder, at den øvre dosis ikke bør overskride 325 mg dagligt. Tilsvarende grænse kan overvejes under amning, men der findes ikke gode safety data. Dog gælder, at jo mere mor får, jo højere dosis udsættes barnet for via mælken. Da RVD er høj, er mængden, som barnet får via mælken, ikke negligabel.

Særligt hos præmature: Det enzym, som katalyserer nedbrydningen af lamotrigin, er umodent hos præmature med tilhørende væsentligt øget risiko for akkumulation af lamotrigin og tilhørende bivirkninger ved amning.

Valproat

Kan anvendes under amning. RVD er 1-2%. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Carbamazepin

Kan anvendes under amning. RVD er 4-6 %. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Pregabalin

Brug af pregabalin anbefales ikke under amning grundet få data.

Psykosser

Denne gruppe af lidelser opdeles i tre undergrupper bestående af skizofreni, akutte psykosser og kroniske psykosser. Omkring 25.000 mennesker i Danmark er diagnosticeret med skizofreni. I løbet af et livsforløb vil 1% af befolkningen få stillet diagnosen skizofreni. Hos hovedparten af personer med skizofreni debuterer sygdommen i 16-25-årsalderen (Videbech et al., 2018).

Sygdommen påvirker evnen til at tænke, føle og opfatte virkeligheden korrekt, ligesom der ofte vil være problemer med at indgå i relationer til andre. De mest iøjnefaldende symptomer er hallucinationer og vrangforestillinger. En psykose øger risikoen for selvmord, social isolation og udstødning fra arbejdsmarkedet (Videbech et al., 2018).

Risikoen ved ikke at behandle den psykotiske tilstand hos gravide

Risikoen for en ikke-planlagt graviditet er øget hos kvinder med psykoselidelser. Cirka 60% af kvinder med en sådan lidelse gennemfører en graviditet (Einarson og Boskovic, 2009, Miller og Finnerty, 1996, Coverdale, Bayer et al., 1993). Der findes ikke data på risikoen for tilbagefald af psykotiske symptomer hos gravide med en generel psykoselidelse, men risikoen for tilbagefald er 65% hos gravide med skizofreni. Den behandlende læge bør informere kvinden om risici ved den nuværende behandling allerede inden eventuel graviditet, forklare om eventuelt behov for medicinskift ved graviditet og informere om risikoen ved abrupt ophør med den medicinske behandling, for eksempel insufficient ernæring, graviditetskomplikationer og en øget risiko for stofmisbrug (Desai, Chandra 2009). Såfremt kvinden har et ønske om graviditet, men den medicinske behandling vurderes suboptimal i forhold til dette, skal der aftales sikker antikonception indtil ændringer i medicinsk behandling er foretaget, og den initiale risiko for tilbagefald ved medicinskift er overstået. Hvis kvinden allerede er gravid, skal der laves en udførlig plan for samarbejde mellem relevante parter som egen læge, psykiater, obstetriker og kommunale samarbejdspartnere.

Ved behandling med antipsykotisk medicin kan ses prolaktinstigning. Risikoen er højest ved førstegenerations antipsykotika samt risperidon, paliperidon og amisulprid. Det forhøjede prolaktinniveau kan medføre brystspænding, mælkeflåd, uregelmæssig menstruation samt nedsat fertilitet.

Foruden fokus på den farmakologiske behandling må den psykosociale støtte til kvinden optimeres for at sikre, at graviditeten forløber bedst muligt, og for at minimere risikoen for tilbagefald af de psykotiske

symptomer. Efter barnets fødsel kan psykologiske forhold i forbindelse med forventninger og frygt fra kvinden og familien samt det psykiske og fysiske pres, som pasning af en nyfødt medfører, medvirke til at øge risikoen for tilbagefald.

Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med psykotisk lidelse

Der er beskrevet en øget forekomst af for tidlig fødsel hos personer behandlet med antipsykotika, men det er uvist, om denne skyldes den farmakologiske behandling, eller om den er udtryk for den bagvedliggende sygdom (Lin et al., 2010, Matevosyan, 2011). Risikoen synes imidlertid ikke øget ved anvendelse af 2. generations antipsykotika i modsætning til anvendelse af 1. generations antipsykotika, om end datakvaliteten af de publicerede studier, samt disses heterogenicitet, gør det vanskeligt at tolke data helt entydigt, ligesom det ikke er muligt at lave risikoestimer for de enkelte lægemidler i gruppen (Damkier, Videbech, 2018). Tillæg af antikolinergika mod bivirkninger af antipsykotisk medicin synes at øge risikoen for misdannelser og må om muligt undgås (Kohen, 2004).

Der er kendte metaboliske bivirkninger til antipsykotika, men risikoen for metaboliske komplikationer hos den nyfødte er ikke afklaret (Lin et al., 2010, McKenna, Koren et al. 2005, Newham, Thomas et al. 2008). Der er fundet en øget risiko for hypoglykæmi hos den nyfødte, hvis moderen har været behandlet med andengenerations antipsykotika under graviditeten (McKenna, Koren et al. 2005, Newham, Thomas et al. 2008). De metaboliske bivirkninger ved behandling med antipsykotika skal vurderes løbende hos moderen, da risikoen for diabetes er øget.

Hos børn, der har været udsat for antipsykotika i fosterlivet, kan der lige efter fødslen ses øget vågenhed, uro, gråd og søvnproblemer (*histaminerg rebound*) og øget sputsekretion og diaré (*antikolinerg rebound*). Hyppigheden af disse symptomer er omdiskuteret, men langt de fleste tilfælde er milde og selvlimiterende.

Behandling med antipsykotika

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Her anbefales primært quetiapin baseret på mængden af safety data. Andre forhold kan dog være af betydning for valg af præparat, herunder metabolisk risikoprofil.

- Datamængden for olanzapin og aripiprazol er sammenlignelig og lever op til kriterierne for denne rapport, men betydeligt mindre end for quetiapin. Data tyder ikke på en øget risiko for medfødte misdannelser ved disse lægemidler.
- Brug af risperidon/paliperidon synes at medføre en let forøget risiko for medfødte misdannelser.
- For de øvrige antipsykotiske lægemidler er datamængden for lille til, at brug kan anbefales.
- Behandling med depotinjektioner frarådes generelt.
- ECT kan overvejes.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Den gravide vil oftest være i behandling med et andengenerations antipsykotikum. Som beskrevet nedenfor findes data for en række af lægemidlerne, og behov for skift vil afhænge af en konkret vurdering af patientens risiko for tilbagefald sammenholdt med lægemidlets risikoprofil.

Amning

RVD er typisk af størrelsesordenen 0-2%, for de fleste antipsykotika, og bivirkninger hos ammede børn er kun undtagelsesvist beskrevet. For aripiprazol gælder, at brugen af dette lægemiddel muligvis kan medføre reduceret mælkeproduktion. Der henvises til de specifikke præparatbeskrivelser nedenfor.

Baggrund

Ordination og kontrol af patienter i behandling med antipsykotika bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri. FDA har i 2011 udsendt en generel advarsel i forhold til brug af antipsykotika under graviditet, primært grundet øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer og ophørssymptomer (Briggs, 2017). Førstnævnte symptomer kan tyde på, at lægemidlet påvirker hjernen hos barnet.

Datamængden for anvendelse under graviditet er væsentlig dårligere for antipsykotika sammenlignet med antidepressiva, men efterhånden er der flere lægemidler, som opfylder denne guidelines formelle kriterier om mere end 1000 første trimester-eksponerede graviditeter.

Kroppens enzymesystemer har øget aktivitet under graviditet, hvilket kan medføre, at eksempelvis olanzapin og clozapin nedbrydes hurtigere end normalt. Visse antipsykotika, som haloperidol og perfenazin, har et nogenlunde veldefineret terapeutisk vindue, hvorfor det anbefales løbende at måle antipsykotika i blodet, for eksempel hver 3. måned under graviditeten.

Depotinjektioner

Generelt frarådes brug af depotinjektioner med antipsykotika under graviditet, da disse lægemidler er karakteriseret ved en lang halveringstid, hvilket gør det vanskeligt at ændre dosis og plasmakoncentrationen i takt med de fysiologiske ændringer under graviditeten. Herved risikerer den gravide at blive under- eller overbehandlet, hvilket også udsætter fosteret for potentiel risiko. Der kan dog være kliniske forløb, hvor depotinjektioner vurderes absolut nødvendige af hensyn til kvindens tilstand. I disse situationer tilrådes tæt, klinisk kontakt og regelmæssige plasmakoncentrationsmålinger for de af lægemidlerne, hvor det er praktisk muligt.

Graviditet

Quetiapin

Quetiapin er det nyere antipsykotikum, hvor der foreligger flest data for anvendelse under graviditet. Der er rapporteret omkring 5.300 tilfælde af gravide behandlet med quetiapin. Der er ikke set noget mønster af misdannelser, som kunne tyde på en specifik teratogen effekt af quetiapin, og der er ikke set en øget forekomst af misdannelser sammenlignet med baseline-risiko (Damkier, Videbech, 2018).

Olanzapin

Der er data for omkring 2.500 førstetrimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning (Damkier, Videbech, 2018). En case report har fundet en øget risiko for ændret glukosetolerance under graviditeten hos moderen (Vemuri, Rasgon, 2007).

Aripiprazol

Der er data for omkring 2.200 førstetrimester-eksponerede graviditeter uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning (Damkier, Videbech, 2018).

Risperidon

Der er data for cirka 1.900 førstetrimester-eksponerede gravide behandlet med risperidon. Data tyder på en lille overhyppighed af medfødte misdannelser (ca. 5,3% mod cirka 3% i baggrundsbefolkningen) (Damkier, Videbech, 2018). Risperidon bør derfor som udgangspunkt ikke anvendes under graviditet. Der kan dog udmærket være kliniske forløb, hvor det ikke er rationelt at skifte fra en effektiv igangværende behandling med risperidon.

Clozapin

Det er rapporteret omkring 300 tilfælde af gravide behandlet med clozapin. Der er ikke set noget mønster af misdannelser (Damkier, Videbech, 2018). Clozapin bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data. Det kan dog være klinisk indiceret at benytte clozapin i graviditeten til kvinder, som ikke har haft effekt af anden behandling, og som derfor ikke kan skiftes over til et af de anbefalede antipsykotika.

Ziprasidon, haloperidol, perphenazin, zuclopenthixol

Der er ikke set tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser eller andre uønskede fosterpåvirkninger ved brug af disse lægemidler, men datamængden er for lille til at udelukke en let til moderat forøget risiko. Der er data for ca. 700 førstetrimester-eksponerede graviditeter for ziprasidon, 500 for haloperidol, 500 for perphenazin og 100 for zuclopenthixol (Damkier, Videbech, 2018, Gentile, 2010, janusinfo.se). Disse lægemidler bør derfor som udgangspunkt ikke anvendes, om end der kan forekomme kliniske forløb, hvor det vil være mest hensigtsmæssigt at fastholde behandlingen frem for at skifte.

Paliperidon

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data. Der er få specifikke data, men ekstrapolation fra risperidondata er i noget omfang tilladeligt, idet paliperidon er den aktive metabolit af risperidon.

Amisulprid, brexpiprazol, cariprazin, lurasidon og sertindol

Bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data.

Amning

Quetiapin

Kan anvendes. RVD er under 1%, og bivirkninger hos ammede børn er ikke rapporteret.

Olanzapin

Kan anvendes. RVD er under 2%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Aripiprazol

Anbefales ikke ved ny behandling. RVD er rapporteret til 1-7%. Ikke-publicerede rapporter beretter om tilfælde af somnolens hos ammede børn, og der er endvidere rejst mistanke om, at aripiprazol kan reducere mælkeproduktionen via sin virkning som partiel dopamin-agonist. En igangværende behandling kan fortsættes under amning ved opmærksomhed på bivirkninger hos barnet.

Risperidon

Kan anvendes. RVD er ca. 4%.

Clozapin

Bør ikke anvendes. RVD er under 2%, men de mulige bivirkninger hos barnet omfatter agranulocytose (dette er dog ikke rapporteret, men en teoretisk betragtning på baggrund af lægemidlets bivirkningsprofil) (Barnas et al., 1994).

Perphenazin

Kan anvendes. RVD er under 1%, og der er ikke rapporteret bivirkninger hos de ammede børn.

Zuclopenthixol

Kan anvendes. RVD er under 1%, og der er ikke rapporteret bivirkninger hos de ammede børn.

Haloperidol

Bør ikke anvendes. RVD er rapporteret til 0,2-12%. Der er ikke rapporteret bivirkninger hos de ammede børn.

Amisulprid, brexpiprazol, cariprazin, lurasidon, paliperidon, sertindol og ziprasidon

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

Behandling med anxiolytika og hypnotika

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Benzodiazepiner

Det anbefales at undgå benzodiazepiner under graviditet om muligt, da resultaterne på de foreliggende data er modstridende vedrørende risikoen for misdannelser.

Z-hypnotika

Zolpidem og zopiclon (Z-hypnotika) kan anvendes i en kortere periode.

Sederende antihistaminer (hydroxyzin, promethazin)

Hydroxyzin kan anvendes, men bør ikke benyttes i slutningen af graviditeten på grund af tilfælde af sedation og irritative seponeringssymptomer hos eksponerede børn.

Promethazin kan anvendes, men bør ikke bruges de sidste to uger af graviditeten, da der er beskrevet tilfælde af neurologiske forstyrrelser, abstinenssymptomer eller påvirkning af trombocyttaggregationen hos børn eksponeret umiddelbart op til eller under fødslen.

Melatonin

Melatonin bør ikke anvendes under graviditet på grund af utilstrækkelige data.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner anbefales ikke under graviditet. Det må overvejes, om der kan foretages udtrapning. Fortsat brug må være en afvejning af, om moderen kan gennemføre en graviditet uden benzodiazepiner i forhold til risikoen for barnet.

Z-hypnotika

Zolpidem og zopiclon (Z-hypnotika) kan anvendes i en kortere periode.

Sederende antihistaminer (hydroxyzin, promethazin)

Eksisterende behandling med disse lægemidler kan i princippet fortsætte det meste af graviditeten, men det bør forsøges, om aftrapning kan finde sted inden slutningen af graviditeten på grund af risiko for påvirkning af barnet efter fødslen ved eksponering de sidste to uger af graviditeten.

Melatonin

Melatonin bør ikke anvendes under graviditet på grund af utilstrækkelige data.

Fødsel

Anvendelse af benzodiazepiner, Z-hypnotika eller sederende antihistaminer tæt på fødslen kan resultere i ophørssymptomer hos barnet eller et slapt barn, som er påvirket af medicinen.

Amning

Benzodiazepiner bør principielt undgås, også under amning. Såfremt behandling med disse lægemidler er nødvendig, kan oxazepam, nitrazepam og lorazepam anvendes. Diazepam bør undgås på grund af en høj RVD (8-13%) og rapporter om sedation hos ammede børn.

Z-hypnotika kan anvendes under amning.

Hydroxyzin og promethazin bør ikke anvendes under amning på grund af utilstrækkelige data.

Melatonin bør ikke anvendes under amning på grund af utilstrækkelige data.

Baggrund

Benzodiazepiner har både anxiolytisk og søvninducerende virkning og anvendes ligesom Z-hypnotika hyppigt som tillægsbehandling til patienter med en psykisk lidelse. Benzodiazepiner og især Z-hypnotika anvendes også af patienter, som ikke er diagnosticeret med en psykisk lidelse, dog oftere i en kortere periode (Brøsen, Simonsen, Dalhoff, 2019).

De sederende antihistaminer finder anvendelse ved søvnbesvær (promethazin) samt ved angst- og urotilstande (hydroxyzin). Som ved benzodiazepiner er effekten aftagende over tid, og langtidsbrug er sjældent indiceret (Brøsen, Simonsen, Dalhoff, 2019).

Melatonin-præparater benyttes primært til behandling af søvnbesvær. Hidtil har de markedsførte præparater dog udelukkende været godkendt til behandling af patienter over 55 år eller til behandling af jetlag (Brøsen, Simonsen, Dalhoff, 2019). Et enkelt præparat er nu markedsført til behandling af søvnbesvær hos børn og unge mellem 12 og 18 år med autismespektrum forstyrrelser. Melatonin anvendes ligeledes til behandling af søvnløshed hos børn og unge mellem 6 og 17 år med ADHD. Det medfører, at stort set alle patienter i den fertile alder vil falde uden for disse grupper, hvorfor behandling under graviditet oftest er *off label*.

Benzodiazepiner

En studie med uddrag fra det svenske fødselsregister fandt 1.979 børn, som var eksponerede for benzodiazepiner under graviditeten. Her fandt man en association mellem gravides brug af benzodiazepiner og lav fødselsvægt eller for tidlig fødsel samt symptomer ved fødslen i form af sløvhed, men der fandtes ingen association til teratogenicitet, heller ikke i forhold til læbe-ganespalte. Det samme fandtes i en nylig meta-analyse af i alt 14 studier (Wikner et al., 2007, Grigoriadis et al., 2020).

En meta-analyse med over 4.300 førstetrimester-eksponerede undersøgte risikoen for misdannelser generelt og for hjertemisdannelser i særdeleshed og fandt ikke en øget forekomst (Enato et al., 2011). I undersøgelsen valgte man ikke at opdele analyserne på enkeltpræparater, men undersøgte derimod benzodiazepiner som en gruppe. Tilsvarende fund blev rapporteret i en metaanalyse fra 2019, hvor der ikke sås overhyppighed af medfødte misdannelser eller af hjertemisdannelser ved monoterapi med benzodiazepiner under graviditet. Kombinationsbehandling med antidepressiva var dog associeret med en forøget risiko for medfødte misdannelser (OR 1,40, 95% CI 1,09-1,80). Dette sidste fund kan dog i nogen grad være

påvirket af confounding by indication, idet brugere af begge præparater må antages at have sværere sygdom end brugere af benzodiazepiner som monoterapi (Grigoriadis et al., 2019).

Undersøgelser af anvendelse af diazepam er tvetydige, da nogle studier har vist øget risiko for misdannelser af arme og ben, rektal-anal stenose/atresi, hjertemisdannelser og andre medfødte misdannelser (Bellantuono et al., 2013). Ved subanalyse af data, hvor kun kvinder, der havde fået udstedt recept på diazepam, indgik, fandt man ikke øget risiko for misdannelser. Man udelukkede i den sidste del af analysen kvinder, som selv rapporterede om brug heraf. En af årsagerne til den beskrevne forøgede risiko kunne være recall bias. Sammenfattende er der dog data for mange tusinde førstetrimester-eksponerede graviditeter uden entydige tegn på forøget risiko for misdannelser (Ban et al., 2014, janusinfo.se). Brugen frarådes derfor primært på grund af risikoen for neonatal påvirkning ved brug i sidste del af graviditeten.

Det eneste andet benzodiazepin, hvor der i skrivende stund er data nok til at opfylde kriterierne i denne guideline, er chlordiazepoxid. Her findes data for omkring 1.300 førstetrimester-eksponerede gravide uden association med overhyppighed af medfødte misdannelser eller anden uønsket fosterpåvirkning, hvis der ses bort fra risikoen for neonatale symptomer ved brug i sidste del af graviditeten (Briggs, 2017). En tidligere undersøgelse af 201 patienter viste en association med øget forekomst af hjertemisdannelser (Czeizel et al., 2004), et resultat, der dog ikke er genfundet i et mindre studie af i alt 88 deprimerede patienter, som indtog chlordiazepoxid i høje doser i suicidalt øjemed (Bellantuono et al., 2013). Da chlordiazepoxid blandt andet anvendes ved afrusning efter alkoholmisbrug, er der i høj grad risiko for confounding by indication, når fostrets risiko vurderes.

For alprazolam og oxazepam findes data for henholdsvis 900 og 800 førstetrimester-eksponerede graviditeter uden association med øget risiko for medfødte misdannelser (janusinfo.se, St. Clair, Schirmer, 1992).

For clonazepam findes data for omkring 200 førstetrimester-eksponerede graviditeter. Der er ikke set uønskede fosterpåvirkninger, men datamængden er for lille til at tillade et meningsfyldt risikoestimat (janusinfo.se, Veiby et al., 2014).

Anvendelse af nitrazepam er beskrevet for 100 kvinder uden association med overhyppighed af medfødte misdannelser. Datamængden er for lille til at tillade et meningsfyldt risikoestimat (janusinfo.se).

Anvendelse af lorazepam og bromazepam er associeret med øget risiko for anal atresi (OR 6.19) og andre malformationer i tarmsystemet (OR 6.15) sammenlignet med andre benzodiazepiner (Bellantuono et al., 2013), men den absolutte risiko ved eksponering er dog fortsat meget lav med et NNH omkring 590.

Et britisk studie fra 2014 over 375.000 levendefødte fandt, at risikoen for større malformationer generelt var 2.7%, mens risikoen ved anvendelse af forskellige benzodiazepiner ikke øgede den generelle risiko herfor (Ban et al., 2014). De misdannelser, der er beskrevet, har ikke tydet på et specifikt mønster af misdannelser for de enkelte præparater. Betydningen af recall bias og confounding by indication er uafklaret for de fleste af de beskrevne studier, da data oftest er baseret på indberetninger af bivirkninger og misdannelser.

Såfremt der findes indikation for anvendelse af benzodiazepiner i 1. trimester, vurderes anvendelse af diazepam eller chlordiazepoxid mest sikker. Ved anvendelse af benzodiazepiner senere i graviditeten skal risikoen for sløvhed og overdosering af den nyfødte tages med i overvejelserne med særligt fokus på den forlængede halveringstid hos for tidligt fødte (Buckley, 2004). Ved anvendelse af høje doser benzodiazepiner er der fundet en øget risiko for abort for alprazolam, diazepam, chlordiazepoxid og nitrazepam ved undersøgelse af patienter, der har forsøgt suicidium med nævnte præparater, men disse fund kan kun vanskeligt tolkes hos patienter, som har indtaget lægemidlerne i terapeutiske doser.

Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling

Anvendelse af benzodiazepiner og betydningen heraf er ikke velundersøgt.

Hypnotika

Der er data for mere end 1.500 første trimester-eksponerede for zopiclone (Ban et al., 2014, Janusinfo.se) og mere end 1.600 for zolpidem (janusinfo, Wang et al., 2010) uden association med øget hyppighed af misdannelser. For begge stoffer er beskrevet neonatal påvirkning i form af abstinenslignende symptomer, hypotoni og respiratorisk distress ved brug sent i graviditeten. For zolpidem er der endvidere i et abstract beskrevet en øget hyppighed af spontanaborter og for tidlig fødsel (Vial T, 2011), men validiteten af studiet er selvsagt vanskelig at vurdere. Eventuel behandling med disse hypnotika bør være kortvarig.

For hydroxyzin er der data for ca. 1.900 1. trimester-eksponerede uden association med overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Irritative seponeringssymptomer og sedation er set ved eksponering sent

i graviditeten (Briggs, 2017, janusinfo).

Promethazin: Der er data for mange tusinde 1. trimester-eksponerede uden association med overhyppighed af misdannelser. Ved anvendelse under fødsel eller nær terminen har der været beskrevet neurologiske forstyrrelser, respirationsdepression og påvirkning af trombocyttaggregationen hos barnet. Bør ikke anvendes de sidste 2 uger før terminen, da der endvidere kan forekomme abstinenssymptomer og sedation hos barnet (Bártfai et al., 2004, janusinfo.se).

For melatonin findes ikke tilstrækkelige data til et meningsfyldt risikoestimat.

Amning

Benzodiazepiner

Nogle benzodiazepiner, for eksempel lorazepam, ser ud til at have noget længere halveringstider hos nyfødte end hos voksne, og på grund af præparaternes virkningsmekanisme og sederende egenskaber samt manglende fødeindtag hos de ammede børn, bør brugen være kortvarig og generelt begrænses under amning (Hale 19). Hvis det vælges at benytte præparaterne alligevel, bør moderen informeres om at holde øje med bivirkninger hos barnet, ligesom det skal vurderes, om moderen vil være for påvirket af lægemidlerne til at kunne varetage pasningen af barnet på betryggende vis.

Der er set lave RVD'er for oxazepam (ca. 1%), nitrazepam (ca. 3%) og lorazepam (3-5%), og disse præparater kan om nødvendigt anvendes under amning.

RVD for diazepam er rapporteret til 1-7%, og der er beskrevet observationer af sedation hos de ammede børn. Præparatet bør ikke anvendes under amning.

RVD for alprazolam er rapporteret til 3-8%, og der er beskrevet sedation hos de ammede børn. Præparatet bør ikke anvendes under amning.

For de øvrige benzodiazepiner gælder, at der er utilstrækkelige data, og brug under amning frarådes.

Hypnotika

For zopiclon og zolpidem gælder, at RVD er under 2%, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos de ammede børn. Præparaterne kan om nødvendigt anvendes under amning, men brugen bør generelt være kortvarig.

Melatonin bør ikke anvendes under amning på grund af utilstrækkelige data.

ADHD

ADHD står for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Omkring en tredjedel af alle med denne sygdom, er uden hyperaktivitet og impulsivitet, og diagnosen kan da være særligt svær at stille. Denne tilstand kaldes ADD (Attention Deficit Disorder) (Videbech et al., 2018).

ADHD ses hos cirka 3-5% af alle børn. Symptomerne ændrer sig med alderen, og de fleste bliver for eksempel mindre omkringfarende. Man regner derfor med, at det kun er 2-3% af den voksne befolkning, der har ADHD i mærkbar grad.

Personer med ADHD vil ofte være præget af impulsiv adfærd, manglende vedholdenhed og konfliktfyldte forhold til omgivelserne, og de har en øget risiko for at udvikle andre psykiske sygdomme som depression, angst og OCD, personlighedsforstyrrelse eller misbrug (Thomsen and Damm, 2011).

Risikoen ved ikke at behandle ADHD hos gravide

Kvinder med ADHD har ofte forværring af ADHD-symptomerne præmenstruelt. Til gengæld dæmpes symptomerne oftest under graviditet, hvilket har den fordel, at man hos mange patienter vil kunne holde pause med den centralstimulerende medicin uden de store problemer (Thomsen and Damm, 2011).

Behandling med ADHD-præparater

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Behandling anbefales som udgangspunkt ikke. Ved behandlingskrævende sygdom under graviditet bør methylphenidat foretrækkes.

Lisdexamfetamin kan anvendes.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Behandlingsindikationen skal overvejes.

Methylphenidat og lisdexamfetamin kan anvendes.

Atomoxetin- eller guanfacinbehandling bør seponeres, alternativt skiftes til methylphenidat.

Amning

Methylphenidat kan om nødvendigt anvendes.

Atomoxetin-, lisdexamfetamin og guanfacin bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

Baggrund

Graviditet

For methylphenidat foreligger der sammenlagt data for mere end 3.000 førstetrimester-eksponerede gravide uden overhyppighed af medfødte misdannelser (janusinfo.se, Huybrechts et al., 2018). En dansk oversigtsartikel beskrev 180 børn eksponeret for methylphenidat og fandt 4 hjertemisdannelser (heraf 2 ventrikel- septum-defekter og et med univentrikulær hjerte) svarende til en risiko på 2,2%, som skal sammenlignes med baggrundsbefolkningens på ca. 1% (Broe et al., 2015). Et dansk registerstudie, hvis data ikke overlapper med dem i førnævnte studie, fandt ingen overhyppighed af medfødte misdannelser hos 220 børn eksponeret i 1. trimester (Pottegard et al., 2014).

For lisdexamfetamin gælder, at der ved ekstrapolation fra studier om brug af amfetamin og dexamfetamin under graviditet findes data for over 5000 førstetrimester-eksponerede gravide. Der er ikke set overhyppighed af medfødte misdannelser, og det vurderes på denne baggrund, at lisdexamfetamin kan anvendes under graviditet (Huybrechts et al., 2018).

For atomoxetin er datamængden utilstrækkelig (ca. 100 førstetrimester-eksponerede graviditeter), og behandling anbefales derfor ikke med dette præparat (Bro et al., 2015, janusinfo.se).

Guanfacin bør ikke anvendes under graviditet på grund af utilstrækkelige data.

Amning

Methylphenidat kan anvendes under amning. RVD er under 1%. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Atomoxetin, lisdexamfetamin og guanfacin bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

ECT til gravide og ammende

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

Afhængig af den psykiske lidelses sværhedsgrad vil der i første omgang blive tilbudt samtaleterapi og medicinsk behandling, som anført tidligere. ECT til gravide anses dog for at være en effektiv behandling, som meget sjældent giver problemer i forhold til den gravide eller fosteret. Det er en behandling, som nøje skal overvejes hos gravide med svære symptomer, såsom psykotisk depression, høj selvmordsrisiko eller katatoni, som kan være livstruende.

Amning

Der er ingen problemer ved at anvende ECT til ammende, bortset fra at barnet skal observeres for, om det er påvirket af den medicin, moderen har fået ved anæsthesien.

Baggrund

Ved ECT undgår man langvarig, medicinsk behandling, som kan påvirke fosteret, samtidig med at behandlingen er særdeles effektiv. Imidlertid er det stort set kun sparsomme beretninger, der belyser spørgsmålet om effektivitet og bivirkninger for mor og foster.

I litteraturen er der således berettet omkring 340 tilfælde, hvor man har anvendt ECT til gravide (Anderson, Reti, 2009, Coshal et al., 2019). ECT er beskrevet nøjere i Dansk Psykiatrisk Selskabs ECT-vejledning som kan downloades fra <https://www.dpsnet.dk/wp-content/uploads/2021/02/dps-ect-vejledning-2020.pdf> (2020)

Effekt af ECT-behandling

I de tilfælde, hvor man har oplyst om effekten af behandlingen, lå den samlede hyppighed af partielt og fuldt respons på 84% for depression med eller uden psykotiske symptomer. Behandlede man skizofreni eller skizofreniform sygdom, var hyppigheden af mindst partielt respons 61%. Disse responsrater såvel som det gennemsnitlige antal behandlinger på 10,7 svarer til forholdene hos ikke-gravide. Behandlingen må således siges at være særdeles effektiv bedømt ud fra dette relativt beskedne materiale.

Bivirkninger hos fosteret

Ud af 339 tilfælde er der beskrevet 25 tilfælde af abnormiteter under fostertilstanden og ved fødslen, men i mange af disse tilfælde er abnormiteten sandsynligvis opstået før eller længe efter ECT-behandlingen. I 11 tilfælde var komplikationerne muligvis relateret til ECT. Den mest almindelige komplikation var 8 tilfælde af midlertidigt lav puls. Det eneste dødsfald, som i denne oversigtsartikel blev sat i forbindelse med ECT, var et tilfælde, hvor moderen fik længerevarende kramper (status epilepticus) sekundært til behandlingen (Anderson, Reti, 2009). Ni dødsfald er betragtet som ikke-relaterede til ECT. En kasuistik fra 2007 beskrev fødsel af et barn med multiple blødninger i hjernen, hvor moderen i ugerne 20-34 havde fået 7 ECT-behandlinger.

Hjerterytmeforstyrrelser i fostertilstanden

Vedrørende ikke-dødelige, abnorme fund var der 8 tilfælde af arytmier hos fosteret, bl.a. decelerationer

på cardiotocografien (CTG, den elektroniske overvågning af fostrets hjertefrekvens og den fødendes veaktivitet), som mistænkes at være relateret til ECT. Arytmierne forekom med en hyppighed på ca. 2,7% og skyldes formentlig lav ilttilførsel. Det er imidlertid ikke oplyst, om kvinden forud for behandlingerne blev ventileret med ren ilt, sådan som man gør i dag.

Bivirkninger i forhold til moderen

Tyve kvinder havde komplicerede svangerskaber i forbindelse med ECT-behandlingen. Dels det nævnte tilfælde af længerevarende kramper (status epilepticus), dels var der tilfælde af blod i urinen (hæmaturi), en abort samt livmodersammentrækninger eller for tidlig fødsel. Endelig var der tilfælde af vaginal blødning, mavesmerter og abruptio placentae. Nogle af disse komplikationer kan ikke udelukkes at relatere sig til ECT.

Plukkeveer og igangsætning af fødslen

I 3,5% af tilfældene rapporteredes livmodersammentrækninger eller for tidlig fødsel. Det skyldes ikke den elektriske strøm fra ECT-apparatet, fordi den ikke passerer igennem livmoderen, men skyldes muligvis frigivelse af hormonet oxytocin fra hypothalamus. I tilfælde af at livmodersammentrækninger udløses, kan man eventuelt bruge beta-adrenerge agonister for at stoppe dem.

Anbefalinger på baggrund af litteraturen

Forud for behandlingen konfereres med obstetriker blandt andet vedrørende overvågning af fosteret med CTG, samt hvorvidt behandlingen skal finde sted på fødeafdeling.

Lejring af moderen

Det er formentlig vigtigt, at kvinder sidst i svangerskabet lejres med let eleveret højre hofte, således at livmoderen forflyttes mod venstre, og tryk på de store kar i kroppen (aorta og vena cava) undgås. Dette vil bedre gennemblødningen af moderkagen.

Bedøvelsesmidler

De mest almindeligt brugte bedøvelsesmidler i Danmark er barbiturater, selvom propofol også bruges

indimellem. Begge slags stoffer virker med meget kort halveringstid, passerer placentabarrieren og kan genfindes i fosterets blod. Man har ikke mistanke om teratogenicitet, men brugen af stofferne skal naturligvis undgås umiddelbart før fødslen, fordi de kan sløve barnet og dermed påvirke respirationen og transitionen efter fødslen. Krampeaktiviteten dæmpes almindeligvis med succinylkolin, som imidlertid dårligt passerer placenta og ikke har kendte, teratogene effekter.

Hyperventilation for at mindske krampetærsklen bør dog undgås, da det medfører alkalose, som vanskeliggør transporten af ilt fra moderens hæmoglobin til fosterets.

Aspirationsrisiko

Det har været foreslået, at gravide, der fik ECT, havde større risiko for aspiration fra ventriklen. Imidlertid er der ikke blandt de beskrevne tilfælde i litteraturen tilfælde af lungebetændelse som følge af aspiration. Nogen steder bruger man imidlertid at øge pH i mavesækken, for eksempel ved at give natriumcitrat eller lignende syrehæmmende 15-20 minutter før ECT. Giver man atropin forud for behandlingen for at forhindre for langsom hjerterytme (bradykardi), kan dette medføre dårligere aflukning af spiserøret og principielt øge risikoen for aspiration. Man anbefaler derfor ikke brugen af atropin til gravide. Hos kvinder med kendt, høj risiko for sure opstød kan anlægges endotracheal intubation.

Selve krampeanfaldet

Under stimulationen løber der som nævnt ingen strøm igennem livmoderen. Moderens krampeaktivitet under ECT er ikke som sådan skadelig for barnet, men lav iltmætning kan naturligvis være det. Det er derfor vigtigt at begrænse anfaldsvarigheden, hvis denne er forlænget, ligesom en forlænget krampe tilstand (status epilepticus) naturligvis skal kunne behandles. Førstevalg vil her oftest være diazepam. Almindeligvis vil kvinden dog ikke opleve lav iltmætning under anfaldet, hvilket kan konstateres ved pulsoksimetri, og barnet vil derfor heller ikke mangle ilt (Mankad et al., 2010, Miller, 1994, APA, 2001).

Mulighed for rådgivning

På psykiatriske hospitaler i Danmark findes ofte mulighed for rådgivning vedrørende psykofarmakologisk behandling af gravide og ammende. Ved mange obstetriske afdelinger har man desuden specielle tilbud til sårbare gravide, hvor der også vil kunne indhentes råd og vejledning. Andre muligheder er de klinisk farmakologiske afdelinger, hvor man kan få yderligere information:

Region Hovedstaden:

MedicinInfo

Klinisk Farmakologisk Afdeling

Bispebjerg Hospital

Tlf: 3531 5090 (8-15)

Mail: medicininfo@regionh.dk

Region Midtjylland/Region Nordjylland:

Lægemiddelrådgivningen

Klinisk Farmakologisk Afdeling

Aarhus Universitetshospital

Tlf: 2328 0601 (8-15)

Mail: kfa@biomed.au.dk

Region Sjælland:

Medicininformation

Klinisk Farmakologisk Enhed

Sjællands Universitetshospital

Tlf: 4732 3243 (9-12)

Mail: medinfo@regionsjaelland.dk

Region Syddanmark:

Lægemiddelinformationen

Farmakologi

Odense Universitetshospital

Tlf: 2022 8855 (9-15)

Mail: li@rsyd.dk

Interessekonflikter

Erik Roj Larsen, ingen

Poul Videbech, ingen

Maija Bruun Haastrup, ingen

Per Damkier: Konsulent for www.pro.medicin.dk (graviditets- og ammetekster)

Anne-Cathrine Viuff, ingen

Lars Henning Pedersen, ingen

Referencer

- ADAM, M. P., POLIFKA, J. E. & FRIEDMAN, J. M. 2011. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 157, 175-82.
- ALWAN, S., REEFHUIS, J., RASMUSSEN et al. 2007. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 356, 2684-92.
- ANDERSEN, J.T., ANDERSEN, N.L., HORWITZ H. et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(4):655-61
- ANDERSON, E. L. & RETI, I. M. 2009. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*, 71, 235-42.
- APA 2001. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association. .
- APPLEBY, L., MORTENSEN, P. B. & FARAGHER, E. B. 1998. Suicide and other causes of mortality after post-partum psychiatric admission. *Br J Psychiatry*, 173, 209-11.
- BAN, L., WEST, J., GIBSON, J. E. et al. 2014. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One*, 9, e100996.
- BARNAS, C., BERGANT, A., HUMMER, M. et al. 1994. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry*, 151, 945.
- BÁRTFAI, Z., KOCSIS, J., PUHÓ, E.H. et al. A population-based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2008;25(2):276-285
- BELLANTUONO, C., TOFANI, S., DI SCIASCIO, G. et al. 2013. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry*, 35, 3-8.
- BENNETT, H. A., EINARSON, A., TADDIO, A. et al. 2004a. Depression during Pregnancy : Overview of Clinical Factors. *Clin Drug Investig*, 24, 157- 79.
- BENNETT, H. A., EINARSON, A., TADDIO, A. et al. 2004b. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*, 103, 698- 709.
- BÉRARD, A., ZHAO, J.P., SHEEHY, O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017; 7(1)
- BJORN, A. M., NORGAARD, M., HUNDBORG, H. H. et al. 2011. Use of prescribed drugs among primiparous women: an 11-year population-based study in Denmark. *Clin Epidemiol*, 3, 149-56.

- BONARI, L., PINTO, N., AHN, E. et al. 2004. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*, 49, 726-35.
- BRENT, R. 2003. Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67, 79-87.
- BRIGGS, G. G. 2017. Drugs in pregnancy and lactation. *Wolters Kluwer*, 11th edition.
- BRO, S.P., KJAERGAARD, M.I., PARNER, E.T., et al. Adverse pregnancy outcomes after exposure to methylphenidate or atomoxetine during pregnancy. *Clin Epidemiol*. 2015;7:139-147
- BRØSEN K., SIMONSEN U., DALHOFF K.P. Basal og Klinisk Farmakologi. 6. udg. FADLs Forlag. 2019
- BUCKLEY, S. J. 2004. Drugs in labor: an overview. *Midwifery Today Int Midwife*, 13-20, 65, 67.
- CALLAHAM, M., WEARS, R. L. & WEBER, E. 2002. Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *Jama*, 287, 2847-50.
- CAMPBELL, E., KENNEDY, F., RUSSELL, A., et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1029-1034
- CHRISTENSEN, J., GRONBORG, T. K., SORENSEN, M. J. et al. 2013. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama*, 309, 1696-703.
- COHEN, L. S., ALTSHULER, L. L., HARLOW, B. L. et al. 2006. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*, 295, 499-507.
- COHEN, L. S., FRIEDMAN, J. M., JEFFERSON, J. W. et al. 1994. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*, 271, 146-50.
- COSHAL, S, JONES, K, COVERDALE, J et al. An Overview of Reviews on the Safety of Electroconvulsive Therapy Administered During Pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2019 Jan;25(1):2- 6.
- COSTEI, A. M., KOZER, E., HO, T. et al. 2002. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156, 1129-32.
- COVERDALE, J.H., BAYER, T.L., MCCULLOUGH, L.B. et al., 1993. Respecting the autonomy of chronic mentally ill women in decisions about contraception. *Hosp Community Psychiatry* 1993 Jul;44(7):671-4
- CROEN, L. A., GREETHER, J. K., YOSHIDA, C. K. et al. 2011. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 1104-12.
- CZEIZEL, A. & RACZ, J. 1990. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*, 42, 505-12.

- CZEIZEL, A. E., ROCKENBAUER, M., SORENSEN, H. T. et al. 2004. A population-based case-control study of oral chlor-diazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol*, 26, 593-8.
- DAMKIER, P., CHRISTENSEN, L.S., BROE, A. Patterns and predictors for prescription of psychotropics and mood-stabi-lizing antiepileptics during pregnancy in Denmark 2000-2016. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2651-2662
- DAMKIER, P., VIDEBECH, P. The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs*. 2018;32(4):351-366
- DE HAAN, G. J., EDELBROEK, P., SEGERS, J. et al. 2004. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 63, 571-3.
- DESAI, G. and CHANDRA, P.S., 2009. Ethical issues in treating pregnant women with severe mental illness. *Indian J Med Ethics*. 2009 Apr-Jun;6(2):75-7.
- DIAMANTOPOULOS, O., SHECHTMAN, S., TAHOVER, E. et al. 2014. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*, 171, 785-94.
- DJULUS, J., KOREN, G., EINARSON, T. R. et al. 2006. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, compar-ative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*, 67, 1280-4.
- EINARSON, A. and BOSKOVIC, R., 2009. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009 May;15(3):183-92.
- EINARSON, A., CHOI, J., EINARSON, T. R. et al. 2009. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *J Obstet Gynaecol Can*, 31, 452-6.
- EINARSON, A., SMART, K., VIAL, T. et al. 2012. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*, 73, 1471.
- EKE, A.C., SACCONI, G., BERGHELLA, V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016
- EMA 2009. A Guideline On Summary Of Product Characteristics (SmPC) Revision II. www.ema.europa.eu.
- EMA 2013a. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling. EMEA/CHMP/203927/2005. www.ema.europa.eu.
- EMA 2013b. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: Need for post authorization data. EMEA/CHMP/313666/2005. www.ema.europa.eu.
- EMA 2014. PRAC recommends strengthening the restrictions on use of valproate in women and girls. EMA/612389/2014. www.ema.europa.eu.

- ENATO, E., MORETTI, M. & KOREN, G. 2011. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 33, 46-8.
- ERNST, C. L. & GOLDBERG, J. F. 2002. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 4, 42-55.
- FDA 2002. Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries. 2002. <https://www.fda.gov/media/75607/download>
- FORRAY, A., FOCSENEANU, M., PITTMAN, B. et al. 2010. Onset and exacerbation of obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry*, 71, 1061-8.
- GENTILE, S. 2008. Pregnancy exposure to serotonin reuptake inhibitors and the risk of spontaneous abortions. *CNS Spectr*, 13, 960-6.
- GENTILE, S. 2010. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*, 36, 518-44.
- GENTILE, S. 2012. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf*, 11, 425-37.
- GENTILE, S. & GALBALLY, M. 2011. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord*, 128, 1-9.
- GILS, C., POTTEGÅRD, A., ENNIS, Z.N. et al. Perception of drug teratogenicity among general practitioners and specialists in obstetrics/gynecology: a regional and national questionnaire-based survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:226. Published 2016 Aug 17
- GOODWIN, F. K. J., K.R. 2007. Manic-Depressive Illness. Bipolar disorders and Recurrent Depression *Oxford University Press. ISBN-13:978-0-19-51379-4.*
- GREENBERG, S. A. 2009. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *Bmj*, 339, b2680.
- GREENWOOD, K. 2011. The mysteries of pregnancy: the role of law in solving the problem of unknown but knowable maternal-fetal medication. *Univer Cincinnati Law Rev*, 79, 266-324.
- GRIGORIADIS, S., GRAVES, L., PEER, M., et al. Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Can J Psychiatry*. 2020
- GRIGORIADIS, S., GRAVES, L., PEER, M., et al. Benzodiazepine Use During Pregnancy Alone or in Combination With an Antidepressant and Congenital Malformations: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):18r12412. Published 2019 Jul 9

- GRIGORIADIS, S., VONDERPORTEN, E. H., MAMISASHVILI, L. et al. 2013a. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*, 74, e293-308.
- GRIGORIADIS, S., VONDERPORTEN, E. H., MAMISASHVILI, L. et al. 2013b. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 74, e321-41.
- GRIGORIADIS, S., VONDERPORTEN, E. H., MAMISASHVILI, L. et al. 2014. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 348, f6932.
- GROTE, N. K., BRIDGE, J. A., GAVIN, A. R. et al. 2010. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 1012-24.
- GRUNZE, H., VIETA, E., GOODWIN, G. M. et al. 2013. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 14, 154-219.
- HALE, T. W. 2019. Medications and Mothers' Milk 2019: A Manual of Lactational Pharmacology. *Springer*
- HARLOW, B. L., VITONIS, A. F., SPAREN, P. et al. 2007. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior pre-pregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 42-8.
- HOLMES, L. B., BALDWIN, E. J., SMITH, C. R. et al. 2008. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 70, 2152-8.
- HUYBRECHTS, K.F., BATEMAN, B.T., PAWAR, A. et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2020; 368
- HUYBRECHTS, K.F., BRÖMS, G., CHRISTENSEN, L.B., et al. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):167-175
- HUYBRECHTS, K. F., PALMSTEN, K., AVORN, J. et al. 2014a. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*, 370, 2397-407.
- IDANPAAN-HEIKKILA, J. & SAXEN, L. 1973. Possible teratogenicity of imipramine- chloropyramine. *Lancet*, 2, 282-4.
- JACOBSON, S. J., JONES, K., JOHNSON, K. et al. 1992. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 339, 530-3.
- JANUSINFO.SE Läkemedel och fosterskador, www.janusinfo.se
- JENSEN, H. M., GRON, R., LIDEGAARD, O. et al. 2013a. The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. *Psychopharmacology (Berl)*, 228, 199-205.

- JENSEN, H. M., GRON, R., LIDEGAARD, O. et al. 2013b. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br J Psychiatry*, 202, 347-51.
- JIMENEZ-SOLEM, E., ANDERSEN, J. T., PETERSEN, M. et al. 2012. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open*, 2.
- JIMENEZ-SOLEM, E., ANDERSEN, J. T., PETERSEN, M. et al. 2013. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry*, 170, 299-304.
- KALLEN, B. A. & OTTERBLAD OLAUSSON, P. 2007. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 79, 301-8.
- KIELER, H., ARTAMA, M., ENGELAND, A. et al. 2012. 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*, 344, d8012.
- KJAERGAARD, M. I., PARNER, E. T., VESTERGAARD, M. et al. 2013. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One*, 8, e72095.
- KOHEN, D. 2004. Psychotropic medication in pregnancy. *Adv. Psychiatr. Treat.*, 10, 59– 66.
- KOLDING, L., EHRENSTEIN, V., PEDERSEN, L., SANDAGER, P., PETERSEN, O., ULDBJERG, N., & PEDERSEN, L. 2021. Antidepressant use in pregnancy and severe cardiac malformations: Danish register-based study. *BJOG*.
- KOREN, G. 2011. The effect of ascertainment bias in evaluating gestational antidepressant exposure. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 18, e174-5.
- KOREN, G. & NICKEL, C. 2011. Perpetuating fears: bias against the null hypothesis in fetal safety of drugs as expressed in scientific citations. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 18, e28-32.
- KOREN, G. & NICKEL, S. 2010. Sources of bias in signals of pharmaceutical safety in pregnancy. *Clin Invest Med*, 33, E349-55.
- LARONDA, M. M., UNNO, K., BUTLER, L. M. et al. 2012. The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero. *Differentiation*, 84, 252-60.
- LASSEN, D., ENNIS, Z.N., DAMKIER, P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 118(1):32-6
- LENNESTAL, R. & KALLEN, B. 2007. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 27, 607-13.
- LI, Z., GINDLER, J., WANG, H. et al. 2003. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple

- births: a population-based cohort study. *Lancet*, 361, 380-4.
- LIN, H. C., CHEN, I. J., CHEN, Y. H. et al. 2010. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res*, 116, 55-60.
- LUND, N., PEDERSEN, L. H. & HENRIKSEN, T. B. 2009. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163, 949- 54.
- LUNDBECK. 2013a. Cipramil, produktresumé. . www.produktresume.dk.
- LUNDBECK. 2013b. Citalopram "Alternova", produktresumé. www.produktresume.dk.
- MAINA, G., ALBERT, U., BOGETTO, F. et al. 1999. Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Res*, 89, 49-58.
- MALM, H., ARTAMA, M., GISSLER, M. et al. 2011. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*, 118, 111-20.
- MANKAD, M. V., BEYER, J. L., WEINER, R. D. et al. 2010. Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy.
- MASARWA, R., BAR-OZ, B., GORELIK, E. et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):57.e1-57.e13
- MATEVOSYAN, N. R. 2011. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet*, 283, 141-7.
- MCKENNA, K., KOREN, G., TETELBAUM, M. et al. 2005. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *Clin Psychiatry*, 66(4), 444-449
- MCKNIGHT, R. F., ADIDA, M., BUDGE, K. et al. 2012. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379, 721-8.
- MICHELL, A. A. 2006. Studies of drug-induced birth defects. In: *Strohm BL: Pharmacoepidemiology*, 4th edition.
- MILLER, L. J. 1994. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*, 45, 444-50.
- MILLER, L. J., & FINNERTY, M. (1996). Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv*, 47(5), 502-506
- MORROW, J., RUSSELL, A., GUTHRIE, E. et al. 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 193-8.
- MOSES-KOLKO, E. L., BOGEN, D., PEREL, J. et al. 2005. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *Jama*, 293, 2372-83.
- MOSTACCI, B., POLUZZI, E., D'ALESSANDRO, R. et al. Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin

- and pregabalin: data from a population-based study [published correction appears in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):e1]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):223-224
- MUNK-OLSEN, T., LAURSEN, T. M., MENDELSON, T. et al. 2009. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 189-95.
- MUNK-OLSEN, T., LIU, X., VIKTORIN, A., et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):644-652
- NAKHAI-POUR, H. R., BROU, P. & BERARD, A. 2010. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Cmaj*, 182, 1031-7.
- NEWHAM, J.J., THOMAS, S.H., MACRITCHIE, K. et al. 2008. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008 May;192(5):333-7
- NONACS, R. & COHEN, L. S. 2002. Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 7, 24-30.
- NULMAN, I., ROVET, J., STEWART, D. E. et al. 1997. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*, 336, 258-62.
- NYBO ANDERSEN, A. M., WOHLFAHRT, J., CHRISTENS, P. et al. 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*, 320, 1708-12.
- OATES, M. 2003. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull*, 67, 219-29.
- ORION. 2019 Citalopram, produktresumé. www.produktresume.dk.
- PACCHIAROTTI, I., BOND, D. J., BALDESSARINI, R. J. et al. 2013. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 170, 1249-62.
- PARIENTE, G., LEIBSON, T., SHULMAN, T. et al. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in *CNS Drugs*. 2017 Jun;31(6):451]. *CNS Drugs*. 2017;31(6):439-450
- PATORNO, E., BATEMAN, B.T., HUYBRECHTS, K.F., et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*. 2017b;88(21):2020-2025
- PATORNO, E., HUYBRECHTS, K.F., BATEMAN, B.T., et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017a;376(23):2245-2254
- PEARSON, R. M., EVANS, J., KOUNALI, D. et al. 2013. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry*, 70, 1312-9.
- PEDERSEN, L. H., HENRIKSEN, T. B., BECH, B. H. et al. 2013. Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood--a cohort study. *Acta Psychiatr Scand*, 127, 126-35.

- PEDERSEN, L. H., HENRIKSEN, T. B. & OLSEN, J. 2010. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics*, 125, e600-8.
- PEDERSEN, L. H., HENRIKSEN, T. B., VESTERGAARD, M. et al. 2009. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *Bmj*, 339, b3569.
- PETERSEN, I., COLLINGS, S.L., MCCREA, R.L., et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017;9:95-103
- POTTEGARD, A., HALLAS, J., ANDERSEN, J. T. et al. 2014. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*, 75, e88-93.
- REIS, M. & KALLEN, B. 2010. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*, 40, 1723-33.
- ROMMEL AS et al, Antidepressant use during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes: A comprehensive investigation of previously identified associations. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Feb 12. doi: 10.1111/acps.13409.
- ROSS, L.E., 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(4):436-443.
- SCHAEFER, C., PETERS, P. W. J., MILLER, R. K. 2014. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 3rd edition. Academic Press
- SCHARDEIN, J. L. 2000. Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. *Chemically induced birth defects*, 3rd edition.
- SIT, D. K., PEREL, J. M., HELSEL, J. C. et al. 2008. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*, 69, 652-8.
- SLOMIAN, J., HONVO, G., EMONTS, P., et al. *Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes, 2019, vol. 15, p. 1745506519844044. Women's health (London, England)*
- SORENSEN, M. J., GRONBORG, T. K., CHRISTENSEN, J. et al. 2013. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*, 5, 449-459.
- SPEISMAN, B. B., STORCH, E. A. & ABRAMOWITZ, J. S. 2011. Postpartum obsessive-compulsive disorder. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 40, 680-90.
- SPINELLI, M. G. 2004. Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry*, 161, 1548-57.
- STEPHANSSON, O., KIELER, H., HAGLUND, B. et al. 2013. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *Jama*, 309, 48-54.
- ST CLAIR, S.M., SCHIRMER, R.G. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol.* 1992;80(5):843-846.
- SUNDHEDSSTYRELSEN 2007. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne.

- TAYLOR, D. M., BARNES, T. R. E., YOUNG, A. H. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13th edition. Wiley Blackwell 2017
- TEVA. 2019 Citalopram, produktresumé. www.produktresume.dk.
- THOMSEN, P. H. & DAMM, D. 2011. Et liv i kaos 2. udgave.
- TOMSON, T., BATTINO, D., BONIZZONI, E. et al. 2011. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*, 10, 609-17.
- TOMSON, T., BATTINO, D., BONIZZONI, E., et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866-872
- TOMSON, T., BATTINO, D., BONIZZONI, E., et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-538
- TOMSON, T., LANDMARK, C. J. & BATTINO, D. 2013. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 54, 405- 14.
- UDECHUKU, A., NGUYEN, T., HILL, R. et al. 2010. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 978-96.
- VAJDA, F.J.E., GRAHAM, J.E., HITCHCOCK, A.A. et al. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*. 2019;65:6-11
- VEIBY, G., DALTVEIT, A.K., ENGELSEN, B.A. et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-588
- VEMURI, M. P. & RASGON, N. L. 2007. A case of olanzapine-induced gestational diabetes mellitus in the absence of weight gain. *J Clin Psychiatry*, 68, 1989.
- VIAL, T. B. N., CARLIER, P., JONVILLE-BERA, A. et al. 2011. Pregnancy outcome after first trimester exposure to zolpidem and zopiclone: A comparative cohort study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25, pp102.
- VIDEBECH, P. et al. Psykiatri. En lærebog om voksnes psykiske sygdomme. FADLs Forlag 2018, 6. udgave
- VIGUERA, A. C., WHITFIELD, T., BALDESSARINI, R. J. et al. 2007. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 164, 1817-24; quiz 1923.
- WANG, L.H., LIN, H.C., LIN, C.C. et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(3):369-374
- WARBURTON, W., HERTZMAN, C. & OBERLANDER, T. F. 2010. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand*, 121, 471-9.
- WEBSTER, W. S. & FREEMAN, J. A. 2001. Is this drug safe in pregnancy? *Reprod Toxicol*, 15, 619-29.

WESTON, J., BROMLEY, R., JACKSON, C.F., et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11)

WIKNER, B. N., STILLER, C. O., BERGMAN, U. et al. 2007. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16, 1203-10.

WINTERFELD, U., KLINGER, G., PANCHAUD, A., et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):250-259

WINTERFELD, U., MERLOB, P., BAUD, D., et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology.* 2016;86(24):2251-2257

YONKERS, K. A., WISNER, K. L., STOWE, Z. et al. 2004. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*, 161, 608- 20.

APPENDIX

Om data

Mængden af tilgængelig viden om de enkelte lægemidlers skadelige virkninger under graviditet varierer meget, afhængigt af lægemidlets indikationsområde og hvor længe det har været markedsført. Kausistiske meddelelser har kun begrænset værdi og kan ikke påvise kausale sammenhænge. Kohorteundersøgelser, case-kontrolundersøgelser og systematisk overvågning (pharmacovigilance) kan give værdifulde oplysninger, men den videnskabelige kvalitet af data vil typisk variere meget. De kontrollerede, prospektive kohorter, hvor datakvaliteten er højest, er typisk små og utilstrækkelige til at danne baggrund for et meningsfyldt risikoestimat, især fordi der ofte mangler oplysninger om dosis og eksponeringsvarighed. Dyrestudier kan ikke umiddelbart ekstrapoleres til mennesker (Schardein, 2000, Webster and Freeman, 2001, Michell, 2006), og denne guideline er baseret på humane data. En videnskabeligt rigoristisk tilgang til data vil derfor betyde, at den behandlende læge i langt de fleste situationer vil stå med et begrænset beslutningsgrundlag ved valg af lægemiddel til en gravid patient.

Bias og confounding

Den ovenfor beskrevne problemstilling omkring kvaliteten og validiteten af tilgængelige data gør dette emne særdeles følsomt for bias. Vigtige bias, som kan komplicere fortolkningen af data, er:

Confounding by indication

Er det behandlingen eller grundsygdommen, der øger risikoen for uønsket fosterpåvirkning? Et eksempel på dette forhold skal nævnes her: I et dansk registerstudie fandtes, at risikoen for misdannelser var øget fra det normale 3,5% til 5% hos gravide i behandling med et SSRI og øget fra 3,5% til 4,5% hos gravide, som ophørte med et SSRI mindst 3 måneder før graviditeten (Jimenez-Solem et al., 2012). Den øgede risiko kunne tyde på en *confounding by indication*. For eksempel vides depression at være associeret med usund livsstil (tobaksrygning og alkoholforbrug) samt dårligere udnyttelse af svangreomsorgens tilbud. I det nævnte studie kan der ikke påvises nogen sammenhæng mellem lægemiddeldosis og risikoen for misdannelser.

Recall bias/ eksponeringsmisklassifikation

En del dataindsamling foregår ved kontakt til gravide lang tid efter eksponering for et givet lægemiddel. Risikoen er, at kvinder, som fødte raske børn, ikke er lige så tilbøjelige til at huske brug af lægemidler

som gravide, der har født børn med misdannelser. Anvendes receptopgørelser, kan man ikke være sikker på, at den gravide faktisk har indtaget det afhentede lægemiddel.

Publikations- og citeringsbias

At positive videnskabelige fund har lettere ved at blive publiceret end negative, er et generelt og principielt bias. En tidligt publiceret association vil således ofte citeres i betydeligt omfang, uagtet at senere studier ikke kan genfinde de oprindelige resultater. Dette betyder, at resultaterne fra et tidligt publiceret - typisk mindre - studie med en association til en given misdannelse ophøjes til at indeholde en sandhedsværdi, som det efterfølgende er meget vanskeligt at omstøde (Greenberg, 2009, Callahan et al., 2002, Koren and Nickel, 2011).

Ascertainment bias

Diagnostik af hjertemisdannelser repræsenterer en særlig problemstilling. Hyppigheden af medfødt ventrikelseptumdefekt, VSD, er anslået til omkring 0,5%. Ofte er disse uden klinisk betydning og lukker spontant uden at have været diagnosticeret. Med de senere års fokus på hjertemisdannelser og SSRI er der en øget sandsynlighed for, at børn født af mødre i SSRI-behandling vil få foretaget ekkokardiografi, hvorved man diagnosticerer en misdannelse, som man ikke kender betydningen af, og som ellers ikke ville være blevet opdaget (Koren, 2011). Det vil trække i modsat retning, hvis en hjertemisdannelse for eksempel øger risikoen for spontan abort eller ofte fører til afbrydelse af graviditeten, hvis den opdages prænatalt ("live birth bias"). Derved vil der ske en underestimering af risikoen.

Regulatoriske forhold

Produktresumeeet er en integreret del af markedsføringstilladelsen. Produktresumeeet binder producenten i forhold til markedsføringen, men er ikke bindende i forhold til lægers kliniske anvendelse af lægemidlet, heller ikke ved anvendelse under graviditet.

Produktresumeeet baseres på den viden, der er om et givet lægemiddel på introduktionstidspunktet (EMA, 2009). Der er typisk få humane data om brug under graviditet, og der refereres derfor ofte til dyreforsøg i det omfang, de har fundet sted. Det er producentens pligt at opdatere disse oplysninger i forhold til løbende indsamlet eller publiceret viden. Producentens interesse i forhold til anvendelse under graviditeten er entydigt af defensiv karakter, og motivationen for at klassificere et lægemiddel som anvendeligt under graviditeten er således næsten ikke-eksisterende, primært af medikolegale hensyn

(Greenwood, 2011, Brent, 2003).

Fra 2009 har der eksisteret en EMA (European Medicines Agency) guideline specifikt på dette område, hvori det beskrives, hvilke krav, der skal opfyldes, for at et givent lægemiddel kan tilføjes specifikke rekommandationer under graviditeten (EMA, 2013a, EMA, 2013b). Der angives nogle ret konservative, statistiske estimater med tilhørende forslag til rekommandationstekst:

- Man skal undersøge mere end 300 gravide uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning for at udelukke, at risikoen reelt højst er øget med en faktor 10. Rekommandationstekst: "Risiko for misdannelser hos mennesker er usandsynlig, men evidensniveauet er lavt"
- Man skal undersøge mere end 1000 gravide uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning for at udelukke, at risikoen reelt højst er øget med en faktor 2. Rekommandationstekst: "Risiko for misdannelser hos mennesker er usandsynlig, evidensniveauet er højt"

Risikoestimering på basis af tilgængelige data

Hvor mange 1. trimester-eksponerede uden detekterbart signal vil vi kræve, for at vi anser et medikament for sikkert? Der eksisterer ingen konsensus i fagvidenskabelige selskaber eller fra regulatoriske myndigheder om, hvad det acceptable sikkerhedsniveau er.

Ved anvendelse af historiske data for baggrundsfrekvensen (anvendt værdi: 3,5%) af medfødte misdannelser kan man groft estimere, at (Michell, 2006, FDA, 2013):

- 200 eksponerede i 1. trimester uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 3 gange højere end baggrundsrisikoen.
- 700 eksponerede i 1. trimester uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 2 gange højere end baggrundsrisikoen.
- 2000 eksponerede i 1. trimester uden tegn på overhyppighed af misdannelser giver en god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for, at den reelle risiko ikke er mere end 1,5 gange højere end baggrundsrisikoen.

Hvis der ønskes sikkerhed for en endnu lavere risiko, vil det kræve, at der er data for mange tusinde 1. trimester-eksponerede gravide. Sådanne data findes imidlertid kun for ganske få lægemidler.

Ovenstående estimer gælder den generelle risiko; for specifikke, sjældne misdannelser kræves der væsentligt flere kohortedata, og denne type af misdannelser bliver derfor typisk belyst i case-kontrolstudier. Neonatale komplikationer og langtidseffekter indgår ikke i ovennævnte betragtninger.