

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

Udgave: 27.10.2014

Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning – kliniske retningslinjer

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.dskf.org

2014

Thomas Middelboe
Formand
Dansk Psykiatrisk Selskab

Karen Wøjdemann
Formand
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Mia Bjergager
Formand
Dansk Pædiatrisk Selskab

Birgitte Klindt Poulsen
Formand
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Arbejdsgruppe vedrørende kliniske retningslinjer for anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning

Erik Roj Larsen, overlæge, speciallæge i psykiatri, ph.d. (formand)
Afdeling Q - Afdeling for Depression og Angst
Aarhus Universitetshospital, Risskov
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Poul Videbech, overlæge, professor, dr.med., speciallæge i psykiatri
Afdeling Q - Afdeling for Depression og Angst
Aarhus Universitetshospital, Risskov
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Hans Eyvind Dahl Knudsen, overlæge, speciallæge i psykiatri
Distriktpsychiatrisk Center, Psykiatrisk Center, Hvidovre
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Rie Lambæk Mikkelsen, overlæge, speciallæge i psykiatri
Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrisk Center København
Kompetencecenteret for Affektive lidelser, afsnit 6211, Rigshospitalet
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

René Ernst Nielsen, konst. 1. reservelæge, ph.d.
Psykiatrien, Aalborg Universitetshospital, Aalborg
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Vibeke Johansen Linde, 1. reservelæge, speciallæge i gynækologi og obstetrik
Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrisk Center København
Affektivt sengeafsnit 6203, Rigshospitalet
(Udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab)

Per Damkier, overlæge, speciallæge i klinisk farmakologi, ph.d.
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital
(Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Jesper Fenger Grøn, overlæge, speciallæge i pædiatri,
Neonatalafdelingen, Sygehus Lillebælt.
(udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab)

Lars Henning Pedersen, adjungeret lektor, 1. reservelæge, ph.d.
Institut for Klinisk Medicin – Gynækologisk/Obstetrisk afd. Y
Aarhus Universitetshospital, Skejby
(udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)

Sekretær: Lykke Skaarup, stud.med.
Aarhus Universitetshospital, Risskov

Følgende takkes for kritisk gennemlæsning:
Professor Lars Kessing, professor Rasmus W. Licht og 1. reservelæge Espen Jimenez Solem.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indhold

Baggrund	8
<i>Lægemidler og graviditet: generelle betragtninger</i>	8
<i>Psykofarmaka forbrug under graviditet</i>	8
<i>Opfattelsen af teratogent potentiale</i>	8
<i>Risikoen for aborter og misdannelser</i>	8
<i>Om data</i>	9
<i>Bias og confounding</i>	10
<i>Stratifikation og multipel testning</i>	11
Regulatoriske forhold.....	12
<i>Risikoen for aborter og misdannelser</i>	13
Klassifikationstrategi	14
Lægemidler og amning: generelle betragtninger.....	15
Graviditet og psykisk sygdom	17
Non-farmakologisk intervention	17
Farmakologisk intervention	18
Depression	18
Risikoen ved ikke at behandle depression hos gravide.....	18
Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med depression	19
Angst og OCD	20
<i>Risikoen ved ikke at behandle angst og OCD hos gravide</i>	20
Behandling med SSRI-antidepressiva	22
Anbefalinger	22
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditeten</i>	22
<i>Graviditet opstået under en eksisterende behandling med SSRI</i>	22
<i>Fødsel</i>	22
<i>Amning</i>	22
Rådgivning af gravid, der ikke allerede er i behandling	23
<i>Rådgivning af kvinde, der er i medicinsk behandling, og som ønsker at være gravid</i>	23
<i>Rådgivning af kvinde, der allerede er i behandling, og som opdager hun er blevet gravid</i>	24
Baggrund	24
<i>Hvilke risici er der?</i>	25

<i>Spontane aborter og dødfødsel</i>	25
<i>Medfødte misdannelser</i>	26
<i>Nedsat fostervækst og for tidlig fødsel</i>	27
<i>Komplikationer i forbindelse med fødslen</i>	27
<i>Persisterende pulmonal hypertension (PPHN)</i>	28
<i>Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling</i>	28
Behandling med serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)	30
Anbefalinger	30
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditet</i>	30
<i>Graviditet opstået under en eksisterende behandling</i>	30
<i>Amning</i>	30
Baggrund	30
Behandling med noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA)	31
Anbefalinger	31
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditeten</i>	31
<i>Graviditet opstået under en eksisterende behandling</i>	31
<i>Amning</i>	31
Baggrund	31
Behandling med tricykliske antidepressiva (TCA)	32
Anbefalinger	32
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditeten</i>	32
<i>Graviditet opstået under en eksisterende behandling</i>	32
<i>Fødsel</i>	32
<i>Amning</i>	32
Baggrund	33
<i>Tricykliske antidepressiva (TCA)</i>	33
Behandling med mono-amino-oxidasehæmmere	34
Behandling med agomelatin	34
Behandling med vortioxetin	34
Bipolar lidelse	35
<i>Hvad er mani?</i>	35
<i>Risikoen ved ikke at behandle den bipolare tilstand hos gravide</i>	36
<i>Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med bipolar lidelse</i>	36

Behandling med stemningsstabiliserende medicin	37
Anbefalinger	37
Planlagt graviditet og opstart under graviditeten	37
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	37
Baggrund	38
Generel evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling af forskellige præparater	38
Generel risiko for tilbagefald/udvikling af nye episoder under og efter graviditet med og uden stemningsforebyggende medicin	39
Under graviditet	39
Efter graviditet	39
Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater	39
Amning	41
Psykosers.....	42
Risikoen ved ikke at behandle den psykotiske tilstand hos gravide	42
Medicinsk behandling af kvinder i den fødedygtige alder med psykotisk lidelse	43
Behandling med antipsykotika	44
Anbefalinger	44
Planlagt graviditet og opstart under graviditet	44
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	44
Amning	44
Baggrund	44
Nyere antipsykotika.....	45
Ældre antipsykotika	47
Behandling med anxiolytika og hypnotika	48
Anbefalinger	48
Planlagt graviditet og opstart under graviditet	48
Graviditet opstået under en eksisterende behandling	48
Fødsel	48
Amning	48
Baggrund	48
Hypnotika	48
Benzodiazepiner	48
Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling	50
Behandling med pregabalin	50

Graviditet	50
Amning	50
ADHD.....	51
<i>Risikoen ved ikke at behandle ADHD hos gravide</i>	51
Behandling med methylphenidat og atomoxetin	51
Anbefalinger	51
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditet</i>	51
<i>Graviditet opstået under en eksisterende behandling</i>	51
Baggrund	52
Methylphenidat.....	52
Atomoxetin.....	52
ECT til gravide og ammende	53
Anbefalinger	53
<i>Planlagt graviditet og opstart under graviditeten</i>	53
Amning	53
Baggrund	53
<i>Effekt af ECT-behandling</i>	53
<i>Bivirkninger hos fostret</i>	53
<i>Hjerterytmeforstyrrelser i fostertilstanden</i>	54
<i>Bivirkninger i forhold til moderen.....</i>	54
<i>Plukkeveer og igangsætning af fødslen</i>	54
<i>Anbefalinger på baggrund af litteraturen</i>	54
<i>Lejring af moderen</i>	54
<i>Bedøvelsesmidler.....</i>	55
<i>Aspirationsrisiko</i>	55
<i>Selve krampeanfaldet.....</i>	55
Mulighed for rådgivning.....	55
Interessekonflikter.....	56

Baggrund

Lægemidler og graviditet: generelle betragtninger

Anvendelse af lægemidler under graviditeten har siden thalidomidkatastrofen været et følsomt og ofte kontroversielt emne blandt patienter, politikere, journalister og sundhedsprofessionelle. Dette er blevet forstærket i de senere år i takt med internettets udbredelse og en udvikling af vores videnskabelige metoder, som har medført en hastig strøm af faglige artikler på området. Anvendelse af psykofarmaka under graviditeten synes i særlig grad at tiltrække sig opmærksomhed. I 2011 kom der for eksempel knapt 100 nye videnskabelige artikler om anvendelse af SSRI under graviditeten. Disse viste sig langt fra altid at have overensstemmende resultater. Formidlingen af sådanne resultater til den enkelte patient/patientpopulation vil meget ofte hvile på personlig overbevisning og livsopfattelse relateret til empati og risikoopfattelse. For medierne er der ret let spil med hensyn til at finde ulykkelige hændelser og sætte disse i relation til et tilsyneladende misforhold mellem faglige informationskilder og videnskabelige meddelelser.

Psykofarmaka forbrug under graviditet

De bedste danske data viser, at mellem 4-9 % af alle gravide indløser mindst én recept på et antidepressivt lægemiddel under graviditeten (Sundhedsstyrelsen www.dkma.dk 2013). Et dansk registerbaseret studie over 800.000 gravide i perioden 1997 til 2009 viste, at 4183 (0,5 %) gravide var i behandling med et SSRI under graviditeten, mens 806 (0,1 %) ophørte mindst 3 måneder før (Jimenez-Solem et al., 2012). Der er ikke gode data for andre psykofarmaka. Den totale anvendelse af receptpligtig medicin under graviditeten er udbredt. Et dansk populationsstudie omhandlende Region Nord viste, at over en 9-årig periode fra 1999-2009 steg andelen af førstegangsgravide, som indløste mindst én recept under graviditeten, fra 55 % til 61 % (Bjorn et al., 2011).

Opfattelsen af teratogent potentiale

Medfødte misdannelser er almindelige blandt samtlige nyfødte. Regner man alt med, lige fra små og ufarlige misdannelser som sammenvoksning af fingre eller tæer (syndaktyli) til svære og livstruende misdannelser med manglende udvikling af hjernen (anencefali), er forekomsten omkring 3-4 %. Derfor vil der være mulighed for et tilfældigt sammenfald mellem misdannelse og medicinindtag, uden at kausalitet dermed er bevist.

Risikoen for aborter og misdannelser

Baggrundshyppigheden af medfødte misdannelser og andre uønskede graviditetsudfald, som spontan abort, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, neonatal mistrivsel og mulig påvirkning af barnets senere udvikling, er ikke altid veldefineret. For praktiske forhold kan

det imidlertid antages, at hyppigheden af medfødte misdannelser i populationen, som nævnt, er omkring 3-4 % (Schardein, 2000, Oakley, 1986), og at forekomsten af spontane aborter i Danmark hos kvinder, som ved, at de er gravide, er omkring 15-20 % (Nybo Andersen et al., 2000).

Nyere tal med en mere stringent definition af svære malformationer reducerer dog baggrundshyppigheden til omkring 2,5 %, i henhold til opgørelser fra European Surveillance of Congenital Abnormalities, EUROCAT (www.eurocat-network.eu). Dette estimat repræsenterer dog nok en vis underrapportering. Den reelle hyppighed af lægemiddelinducerede medfødte misdannelser er ukendt. Schardein har forsøgt at estimere risikoen og finder at under 1 % af alle medfødte misdannelser skyldes lægemidelpåvirkning (Schardein, 2000).

Om data

Mængden af tilgængelig viden om de enkelte lægemidlers skadelige virkninger under graviditet varierer meget, afhængig af lægemidlets indikationsområde og hvor længe det har været markedsført. Kasuistiske meddelelser har kun begrænset værdi og kan ikke påvise kausale sammenhænge, og brugbare data om lægemiddeleksposition og graviditetsudfald må derfor tilvejebringes gennem epidemiologiske studier. Kohorteundersøgelser, case-kontrolundersøgelser og systematisk pharmacovigilance kan give værdifulde oplysninger. Ingen af disse metoder er imidlertid ideelle, og 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. I vurderingen vil der derfor ofte indgå data, hvor der kan rejses tvivl om den anvendte lægemiddeldosering og eksponeringens varighed (Schardein, 2000, Webster and Freeman, 2001, Michell, 2006), fx upublicerede (men typisk offentligt tilgængelige) data fra fx det Svenske Fødselsregister (www.janusifo.se), forskellige internationale misdannelsesregistre og upublicerede store kohorter som Michigan Medicaid (Briggs, 2011). En videnskabelig rigoristisk tilgang til data vil betyde, at den behandlende læge i langt de fleste situationer vil stå med et begrænset beslutningsgrundlag ved valg af lægemiddel til en gravid patient. Den samlede datamængde repræsenterer således ofte et vist nødvendigt kompromis mellem kvalitet og kvantitet. Hertil kommer, at den prædiktive værdi af reproduktive dyreundersøgelser er ukendt, og fortolkningen af disse er ganske kompleks (Schardein, 2000, Webster and Freeman, 2001). Disse inddrages derfor ikke i større omfang i herværende guideline, som bygger på humane studier.

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? Dette er en vanskelig problemstilling, som ikke altid lader sig løse på trods af sofistikerede epidemiologiske metoder (Webster and Freeman, 2001, Michell, 2006, Koren and Nickel, 2010). Under de enkelte sygdomme gennemgås risikoen ved ikke at behandle den pågældende lidelse. Et eksempel på dette forhold skal nævnes her: I et dansk registerstudie fandtes, at risikoen for malformationer 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. Fx 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 imellem dosis 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 ekspositioner for lægemidler som gravide, der har født børn med misdannelser. Denne type af bias er dog minimeret en del i nyere farmakoepidemiologiske studier. Der er man til gengæld afhængig af, at oplysningerne i de tilgængelige registre, som indeholder oplysninger om medfødte misdannelser og andre uønskede graviditetsudfald, er valide og komplette (Webster and Freeman, 2001, Michell, 2006, Koren and Nickel, 2010). Anvendes receptopgørelser, kan man ikke være sikker på, at den gravide faktisk har indtaget det afhentede medikament.

Publikations- og citeringsbias

At positive videnskabelige fund har lettere ved at blive publiceret end negative er selvfølgelig et generelt og principielt bias. Inden for denne rapports område har det dog betydelige alvorlige konsekvenser, da et en gang positivt meddelt signal i praksis er meget vanskeligt at mane i jorden på trods af adskillige efterfølgende negative studier. Et tidligt

publiceret signal vil således ofte citeres i betydeligt omfang, uagtet senere studier ikke kan confirmere de oprindelige resultater. Dette betyder, at resultaterne fra et tidligt publiceret, typisk mindre studie med et positivt signal for en given misdannelse ophøjes til at indeholde en sandhedsværdi, som det er meget vanskelig at omstøde (Greenberg, 2009, Callaham et al., 2002, Koren and Nickel, 2011).

Ascertainment bias

Diagnostik af hjertemisdannelser repræsenterer en særlig problemstilling. Frekvensen af medfødt ventrikelseptumdefekt, VSD, er 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 stor risiko 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. Dette ascertainment bias er dokumenteret i et canadisk studie (Koren, 2011). Det vil trække i modsat retning, hvis en hjertemisdannelse fx øger risikoen for spontan abort eller ofte fører til afbrydelse af graviditeten, hvis den opdages prænatalt. Derved vil der ske en underestimering af risikoen.

Stratifikation og multipel testning

Dette er nødvendige videnskabelige og statistiske værktøjer, som bidrager til at belyse de undersøgte sammenhænge og generere hypoteser. Disse teknikker er imidlertid også tveæggede sværd, som kan kompromittere en klinisk meningsfyldt fortolkning af data:

- Et dansk populationsstudie af SSRI-anvendelse under graviditeten (Pedersen et al., 2009) fandt ikke nogen signifikant øget risiko for medfødte misdannelser hos 1370 børn af gravide eksponeret for et SSRI i 1. trimester, OR 1,21 (95 % CI 0,91-1,62). Der var ingen signifikant øget risiko for medfødte hjertemisdannelser, idet OR var 1,44 (95 % CI 0,86-2,40). Ved yderligere stratificering på 5 forskellige specifikke hjertemisdannelser observeredes imidlertid et signal for ventrikelseptumdefekter, OR 1,99 (95 % CI 1,13-3,53).
- Et finsk populationsstudie af SSRI-anvendelse under graviditeten (Malm et al., 2011) fandt ingen signifikant øget risiko for medfødte misdannelser hos 6881 børn af gravide eksponeret for et SSRI i 1. trimester; OR 1,08 (95 % CI 0,96-1,22). I publikationen angives ikke mindre end 96 oddsratioer med tilhørende konfidensintervaller for overordnede og specifikke estimater for sammenhænge mellem SSRI-præparater og specifikke misdannelser, herunder 7 (!) for specificerede hjertemisdannelser. Der var 3 statistisk signifikante associationer blandt de 96 analyser:

- o Paroxetin og højresidig outflow tract defects (3 tilfælde), OR 4,68 (95 % CI 1,48-14,74)
- o Fluoxetin og isoleret VSD (19 tilfælde), OR 2,03 (95 % CI 1,28-3,21)
- o Citalopram og neuralrørsdefekter (absolut antal ikke oplyst), OR 2,46 (95 % CI 1,20-5,07)

Det er typisk sådanne positive resultater, som angives i abstrakts og finder vej til medierne. Sådanne undersøgelser publiceres konstant. De bidrager selvfølgelig væsentligt til vores samlede vidensmængde, men hvis man reagerer ukritisk på ethvert resultat af denne type, er der stor risiko for en overfortolkning med u hensigtsmæssige mærkbare kliniske konsekvenser til følge. Fortolkning af sådanne analyser er vanskelige, specielt hvis de ikke på forhånd er specifikt definerede, idet resultaterne i så fald principielt kun er hypotesegenerende. Uanset resultatet bør de repliceres i andre studier, før man med rimelighed kan tillægge dem en klinisk betydning.

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, ej heller hvad angår anvendelse under graviditet. Produktresumeeet baseres på den viden, der er om et givent lægemiddel på introduktionstidspunktet (EMA, 2012). Med hensyn til præparaters anvendelse under graviditeten er der typisk få humane data, og der refereres typisk 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 som skal opfyldes for, at et givent lægemiddel kan tilføjes specifikke rekommandationer under graviditeten (EMA, 2013b, EMA, 2013a). Der angives nogle ret konservative statistiske estimater med tilhørende forslag til rekommandationstekst:

- o 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"

Problemet er selvfølgelig fortolkningen af denne type af data, hvor producentens interesse er ekstraordinært konservativ, hvilket ikke nødvendigvis er sammenfaldende med patientens og det ufødte barns bedste interesser. Derudover er der fortsat ikke altid konsistens i produktresuméernes anbefalinger for de samme indholdsstoffer. For eksempel er Summary of the Product Characteristics (SPC) for to forskellige citalopram-produkter:

"Publicerede data om gravide (mere end 2500 graviditetsudfald hos behandlede) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Citalopram må imidlertid ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt og kun efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici." (Lundbeck, 2013a)

Henholdsvis:

"Bør ikke anvendes til gravide, da erfaringsgrundlaget for anvendelse af citalopram til gravide er utilstrækkeligt." (Lundbeck, 2013b).

Denne sidste tekst angives for 3 ud af 9 citalopram-produkter. Faktuelt er der reproducerbare og samstemmende peer-reviewede farmakoepidemiologiske data for mindst 10.000 børn eksponeret for citalopram i 1. trimester. Undersøgelserne kan dog ikke påvise en øget generel risiko for uønsket fosterpåvirkning ud over neonatale symptomer og persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte - PPHN (Pedersen et al., 2009, Malm et al., 2011, Alwan et al., 2007, Reis and Kallen, 2010).

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, hvilket niveau af sikkerhed som er acceptabelt. 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. FDA's klassifikationssystem, som er under en fundamental restrukturering (Koren et al., 2010), har opereret med en meget konservativ algoritme for klassifikation af lægemidler til anvendelse under graviditet. Dette har medført en meget lav praktisk anvendelighed af den formelle regulatoriske klassifikation, da kun omkring 30 lægemidler har opnået klassifikationen "kan anvendes under graviditet" (Adam et al., 2011).

Ovenstående estimater gælder den generelle risiko; for specifikke sjældne misdannelser, kræves der væsentligt flere kohortedata, og denne type af specifikke misdannelser bliver derfor typisk belyst i case-kontrol-studier. Neonatale komplikationer og langtidseffekter indgår ikke i ovennævnte betragtninger. Som eksempel kan nævnes, at i 1940'erne fandtes diethylstilbestrol-eksponering i fostertilstanden at give øget risiko for livmoderkræft, når barnet var blevet voksent (Laronda et al., 2012).

Klassifikationsstrategi

I herværende dokument lægges primært kriterier i EMAs' guideline til grund for beslutning om, hvorvidt et lægemiddel kan anvendes under graviditet uden væsentlig øget risiko for malformationer. Disse rekommandationer, som er diskuteret i detaljer ovenfor, betyder således overordnet at:

- Guidelinen som udgangspunkt kræver data for mindst 1000 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

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 fra det Svenske Fødselsregister www.janusinfo.se.

Lægemidler og amning: generelle betragtninger

Alle lægemidler under ca. 1000 kiloDalton passerer over i modermælken. I moderne mor-barn-medicin 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.

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, helst ved forskellige maternelle doser af det givne præparat. 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 per døgn. For nortriptylins vedkommende, som har en relativ vægtjusteret dosis på 1 %, kan man udregne følgende:

- Moders dosis: $100\text{mg}/70\text{kg} = 1,4 \text{ mg/kg}$
- Barns eksponering: 1 % 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 uegnet til at bidrage til meningsfyldt risikoestimering og er en obsolet parameter.

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, 2012). Beslutningsalgoritmen modificeres i praksis ved observation af sandsynlige bivirkninger; lægemidler med uønskede egenskaber uanset RVD (antineoplastiske lægemidler; immunmodulerende lægemidler) eller lægemidler med en meget lang halveringstid (risiko for akkumulation). Endelig skal tilføjes, at uanset RVD kan eventuel overfølsomhed hos barnet over for et givet medikament naturligvis kontraindicere brugen af dette.

Særligt i forhold til patienter med psykiatrisk sygdom

Det er en vigtig principiel betragtning, at eksponering under amning kan undgås ved ikke at amme. Som udgangspunkt bør amning generelt etableres, men i forhold til denne patientpopulation kan der i klinisk praksis være forhold, som taler imod amning, selv om der ikke skønnes at være en risiko forbundet med, at barnet eksponeres for lægemidlet gennem modermælken i henhold til nedenstående afsnit. 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 psykiatriske lidelser. Det er derfor vigtigt at mødre med en psykisk lidelse sikres en god døgnrytme og en god 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 2012 (Hale, 2012) 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. Afhængig af sværhedsgraden foregår behandlingen enten hos 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 samlivet 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 en vis effekt over for depression. Kognitiv terapi kan også bruges over for angstlidelser og OCD.

Farmakologisk intervention

Depression

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.

Ved en let depression er personen præget af tristhed og træthed. Der kan være søvnforstyrrelser i mild grad, og interessen for f.eks. fritidsinteresser, studie eller arbejde kan være let nedsat. På dette stadie er de fleste stadig i stand til at opretholde nogen studieaktivitet eller passe et arbejde.

Ved moderate depressioner bliver nedtryktheden, trætheden, søvnforstyrrelserne og tabet af interesser mere udtalt. Evnen til at koncentrere sig bliver nedsat, og lysten til at tage på arbejde eller i skole forsvinder. Nogle vælger at isolere sig hjemme, fordi de ikke kan overskue at tage ud og være blandt andre mennesker, men også fordi de ikke har energien til det. Ting, der før vakte glæde, har ikke længere samme virkning. Den deprimerede har ofte tanker om døden og ulykker, nogle har tanker om selvmord, og er plaget af selvbebrejdelser og skyldfølelse. De har typisk en udtalt følelse af håbløshed samt mangel på selvværd. Ligeledes kan den seksuelle lyst også være nedsat. Vedkommende har ofte tendens til at græde meget, men kan også være plaget af irritabilitet, vrede og angst. Appetitten kan være nedsat, men det modsatte, hvor der trøstespises, ses også.

Ved den svære depression magter den deprimerede ikke at tage vare på sig selv og må ofte have hjælp til selv det mest basale. Nogle er handlingslammede i en sådan grad, at selv ansigtsmimikken forsvinder, og de ophører måske med at spise og drikke. Der kan være svære hukommelsesproblemer og koncentrationsbesvær. I nogle tilfælde opstår der også vrangforestillinger og hallucinationer, ligesom der hos nogle er så udtalt en håbløshed, at de forsøger at begå selvmord.

Risikoen ved ikke at behandle depression hos gravide

Historisk set har man generelt ment, at graviditet, der af de fleste betragtes som en lykkelig omstændighed, beskyttede mod psykisk sygdom. Det har dog ikke kunnet underbygges. Derimod er det nu almindeligt anerkendt, at gravide har en større risiko for at få depression end ikke-gravide. Omkring 10-15 % af alle gravide oplever en depression under graviditeten. 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 % med profylaktisk medicinsk behandling (Cohen et al., 2006). Psykosociale og biologiske faktorer i forbindelse med graviditeten spiller formentlig en rolle for depressionens opståen, men klinisk adskiller de depressive symptomer sig ikke væsentligt fra symptomerne hos ikke-gravide.

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 samt trivselsforstyrrelser hos barnet efter fødslen og 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 (fx øget koncentration af binyrehormoner), 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 års alderen påvises tegn på adfærdsmæssige eller emotionelle problemer. Ubehandlet depression under graviditeten synes 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.

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. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning på området bør mulighederne for psykoterapeutisk behandling altid overvejes ved depression hos gravide. (Sundhedsstyrelsen, 2007). Medicinsk antidepressiv 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 bør ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning ske i samråd med en speciallæge i psykiatri. 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. Behandling af gravide med antidepressiv medicin bør i øvrigt følge Sundhedsstyrelsens vejledning på området.

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 inddeles i en række forskellige typer. *Socialfobi* giver svær nervøsitet og angst, hvis personen skal være sammen med andre. Andre har angst i særlige situationer, for eksempel når de skal til eksamen eller tale foran en gruppe. Nogle oplever *panikangst*, hvor angsten kommer helt uventet og i korterevarende anfald. Andre igen lider af *agorafobi*, hvilket viser sig ved f.eks. angst for at gå hjemmefra alene, tage bussen, tage toget, være i store forsamlinger af mennesker eller være alene hjemme. Atter andre lider af *generaliseret angst* med konstant nervøsitet og bekymring.

Obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD) er en angstlidelse, som kan bestå af tvangstanker og/eller tvangshandlinger, og som kan variere meget både med hensyn til symptomatologien, og hvor meget det påvirker hverdagen. Tvivl og usikkerhed er en central del af lidelsen, som kan være svært invaliderende.

Tvangstanker er ofte voldsomme, ubehagelige tanker, som optræder igen og igen, og medfører angst, stress og måske skyldfølelse og selvbekjæmpelser. Tvangshandlinger kan bestå i vaskeritualer, tjekketvang, tælleritualer, visualiseringsritualer (mentale tvangshandlinger), at man skal tænke positivt (mentale tvangstanker), at ordne og arrangere ting på bestemte måder, symmetri og overtroiske ritualer.

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 ligeledes er højere (Forray 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 forpinthed 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 og citalopram er førstevalg blandt SSRI. Fordelen ved sertralin er, at behandlingen tilsyneladende uden problemer kan fortsætte under amning
3. Fluoxetin er ikke førstevalg trods størst mængde data bl.a. pga. kasuistiske meddelelser om neonatal død, og fordi medicinen udskilles langsomt i kroppen hos den nyfødte
4. Paroxetin er muligvis associeret med øget forekomst af misdannelser samt neonatale komplikationer, hvorfor det frarådes
5. Escitalopram er ikke fundet at udgøre nogen problemer under graviditeten
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 graviditet under en eksisterende behandling med fluoxetin anbefales kun skift, hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom
3. Ved behandling med escitalopram kan behandlingen fortsættes under graviditeten
4. Ved behandling med fluvoxamin anbefales skift til anden behandling, men kun hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom
4. Paroxetin behandling bør kun fortsætte under særlig skærpet indikation

Fødsel

Ved behandling op til fødslen med SSRI er der risiko for neonatale komplikationer. Disse behøver almindeligvis ingen behandling. Studier har vist en øget risiko for persisterende pulmonal hypertension, som dog forekommer meget sjældent. Samlet set frarådes ambulant fødsel, og forældrene bør modtage information om typiske symptomer hos barnet, således at barnet kan observeres herfor, og den rette behandling iværksættes. 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 er ernæring med modermælkserstatning 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 ammemælken.

3. Der er kasuistiske meddelelser om ophobning af fluoxetin i diende børn samt flest rapporter om symptomer ved brug af fluoxetin og citalopram, som derfor ikke anbefales. Dog, ved behandling 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. I tvivlstilfælde kan medikamentet måles i barnets blod.
4. Escitalopram og fluvoxamin frarådes grundet begrænsede eller ingen data

Rådgivning af gravid, der ikke allerede er i behandling

Når man skal rådgive en gravid kvinde om antidepressiv behandling af depression, er beslutningen enkel ved let såvel som svær sygdom: Lette tilfælde skal ikke behandles med medicin (Sundhedsstyrelsen, 2007), og ved svære tilfælde kommer man ikke uden om medicinsk antidepressiv behandling. Det er midtergruppen, der volder problemer, og hvor man naturligvis skal overveje ikke farmakologiske behandlinger allerførst, nemlig muligheden for evidensbaseret psykoterapeutisk behandling, dvs. med interpersonel terapi eller kognitiv terapi. Er dette ikke tilstrækkeligt eller muligt, bør man diskutere ovenstående punkter grundigt igennem med kvinden, så hun kan træffe sit valg på så oplyst et grundlag som muligt. Specielt er det vigtigt at oplyse om, at der under alle omstændigheder er en risiko for medfødte misdannelser, også uden anvendelse af medicinsk behandling. Så hvis kvinden vælger at tage medicin og senere skulle føde et misdannet barn, behøver det ikke at skyldes hendes valg, men kunne være sket alligevel.

Efter alt hvad vi ved, er problemet særligt hjertemisdannelser, men number needed to treat, one to harm er høj. Paroxetin og måske også fluoxetin opfattes som mest risikable. Nyere præparater bør undgås, da vi har mindst viden om disse. Med hensyn til fluoxetin skal man huske på, at det ikke bør tages af ammende pga. risikoen for akkumulation i barnet.

Har kvinden tidligere haft gavn af et bestemt præparat, og der intet er, der 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 bl.a. 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 udtrapping.

Vælger man at trappe ud, bør kvinden tilbydes omhyggelig opfølgning mhp. hurtig hjælp ved evt. recidiv. Er kvinden i behandling med paroxetin, og udtrapping findes kontraindiceret, bør hun forsøges skiftet over på andet SSRI, jf. 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 behandling 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 udtrapping 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 hun er blevet gravid

Beslutningen om, hvad man skal gøre, afhænger af, hvor langt henne i graviditeten kvinden er, når hun opdager, 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. Tilbage persisterer stadig risikoen for PPHN. Nogle forfattere anbefaler derfor, at man fortsætter med den medicin, som kvinden allerede er i behandling med, for ikke at risikere recidiv, hvis man begynder at ændre på behandlingen.

Baggrund

Effekten af selektive serotoningeoptyagelseshæmmere (SSRI) til behandling af depression, OCD og angst er videnskabeligt veldokumenteret. Tilsvarende er kognitiv terapi og interpersonel psykoterapi veldokumenterede hos ikke-gravide 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. Et af problemerne er imidlertid, at de ofte er svært tilgængelige, bl.a. pga. mangel på uddannede terapeuter. Hertil kommer, at ikke alle responderer på psykoterapi. I mange undersøgelser er succesraten hos ikke-gravide omkring 60 %. 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.

Hvilke risici er der?

Det er velkendt, at hyppigheden af spontane aborter og dødfødsler kan påvirkes af fx medicinindtagelse under graviditeten, selvom det normalt er sjældent forekommende. Der kan optræde neonatale komplikationer, og et relativt nyt område er den såkaldte adfærdsteratologi, dvs. hvorvidt barnets motoriske, intellektuelle og emotionelle udvikling kan påvirkes af medicin givet i svangerskabet.

På den anden side tyder et antal undersøgelser som nævnt på, at ubehandlet depression i sig selv kan skade fostret. Alligevel kan ingen af SSRI-præparaterne anbefales uforbeholdent til behandling af depression under graviditet. For alle disse lægemidler gælder, at de kun bør anvendes, hvis fordelene for den gravide (og det ufødte barn) opvejer de potentielle bivirkninger.

Spontane aborter og dødfødsel

Det estimeres, at ca. 20 % af alle graviditeter ender med en spontan abort, men det er svært at bedømme sikkert, fordi mange aborter er så tidlige, at de kan forveksles med en sent indsættende menstruation. Desuden afhænger risikoen af kvindens alder og livsstil. Hyppigheden af spontane aborter, hvor kvinden har erkendt, at hun er gravid ligger på omkring 15-20 %. Resultaterne vedr. SSRI's indvirkning på aborthyppigheden er ikke entydige (Gentile, 2008).

En vigtig undersøgelse af 937 kvinder, der tog SSRI under graviditeten, sammenlignet med et tilsvarende antal, der ikke gjorde, viste, at der forekom 13 % aborter i SSRI-gruppen mod 8 % i kontrolgruppen (Einarson et al., 2009). Andre undersøgelser tyder på noget tilsvarende (Nakhai-Pour et al., 2010). Undersøgelserne er ikke uden metodologiske problemer. Bl.a. var der i førstnævnte undersøgelse i gruppen af kvinder, der tog SSRI, flere rygere og flere kvinder, der tidligere havde haft aborter end i kontrolgruppen.

Muligvis er den øgede forekomst af spontan abort særligt knyttet til paroxetin og venlafaxin. For en sikkerheds skyld bør man advare kvinden om, at risikoen for spontan abort kan være øget, når man rådgiver hende om valg af behandling. 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 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).

Medfødte misdannelser

Der foreligger mange opgørelser, de fleste af epidemiologisk karakter, 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*. Det er derfor vanskeligt at få overblik over metodologiske detaljer, multiple stratificeringer, oddsratioer og usammenligneligheder mellem disse studier. 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 generel 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 dette signal bæres af septumdefekter: RR = 1,40 (CI: 1,10–1,77). For hjertemisdannelser har der i nogle studier – men ikke alle – været en specifik øget risiko ved eksponering for paroxetin og fluoxetin. I metaanalysen fandtes et signal specifikt for paroxetin, men ikke for fluoxetin. Selv om der ikke er konsensus om, hvorvidt dette er et reelt signal, 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:

Meget store svenske og finske undersøgelser viser samstemmende, at hvis SSRI'er medfører misdannelser, er de lokaliseret til hjertet (Kallen and Otterblad Olausson, 2007, Malm et al., 2011, Reis and Kallen, 2010). Denne forskel er imidlertid ikke statistisk signifikant sammenlignet med baggrundsbefolkningen (Pedersen et al., 2009).

Hjertemisdannelser fandtes generelt ikke hyppigere, end man skulle forvente, men atrium- og ventrikelseptumdefekter var hyppigere. Blandt kvinder, der ikke tog medicin, 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. Hertil kommer, at en del af disse er asymptomatiske. Man kan ikke udelukke, at mange septumdefekter kun 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 metodologisk elegant dansk registerstudie sammenlignede man hyppigheden af hjertemisdannelser for de 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). Det tyder på "confounding by indication", eller selektionsbias, altså at misdannelserne ikke skyldes selve SSRI-eksponeringen, men andre faktorer, som er fælles for de, der tog medicinen, og de, der seponerede den. Et stort farmakoepidemiologisk studie fra USA med 65.000 gravide som har anvendt antidepressiv medicin i 1. trimester finder ingen øget risiko for kardielle misdannelser (Huybrechts et al., 2014a).

Nedsat fostervækst og for tidlig fødsel

Nogle undersøgelser, men ikke alle, peger på, at behandling med SSRI i graviditeten kan medføre for tidlig fødsel, og at børn født til tiden er mindre. Det er imidlertid svært at vurdere, fordi en del undersøgelser viser, at ubehandlet depression i sig selv kan medføre for tidlig fødsel og lav fødselsvægt. For en sikkerheds skyld bør man dog oplyse om denne risiko (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 før graviditeten, vil timer til dage efter fødslen fremvise symptomer, som muligvis er ophørssymptomer (Moses-Kolko et al., 2005). Disse består bl.a. af irritabilitet, sitren, slaphed, 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, som fx 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 et døgn tid, inden mor og barn udskrives. Hvis symptomerne er særligt udtalte, kan man vælge at observere barnet på neonatalafdeling. En dansk undersøgelse af børn født af SSRI-behandlede mødre viste lavere gennemsnitlig Apgar score og højere grad af indlæggelse på neonatalafdeling for disse børn sammenlignet med kontrolbørn (Lund et al., 2009). Et dansk registerstudie fra 2013 viser at brug af SSRI øger risikoen for lav apgarscore uafhængig 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 skal barnets kredsløb fuldstændigt omlægges. Denne proces styres bl.a. af prostaglandiner, og man regner med, at serotonin uden for centralnervesystemet også medvirker. Det hænger muligvis sammen med dette stofs egenskaber på blodkar. Der er en række forhold og sygdomme, der kan forstyrre denne vigtige proces. Fejludvikling af lungerne, diafragmahernier og mekoniumaspiration kan således blandt mange sygdomme og 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.

Et nyere populationsbaseret kohortestudie fra de nordiske lande omfattede 1,6 millioner nyfødte født efter 33. uge. Hyppigheden af PPHN blandt ikke-eksponerede børn var 1,2 pr 1000, mens den for børn udsat 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). Andre mindre studier har også peget på en forhøjet risiko for denne tilstand. En ny metaanalyse af PPHN viste, at tidlig eksponering for SSRI ikke øgede risikoen, 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 til 3,5 per 1000 nyfødte, hvilket medførte at NNH var mellem 286 til 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. Problemet 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. En prospektiv undersøgelse af 99 gravide, der brugte SSRI, og 570 gravide med depressive symptomer, som ikke tog antidepressiv medicin, viste, at ubehandlet depression var associeret til lavere vækstrate af fostrets krop og hoved, mens de behandlede kvinders fostre havde mindre vækstrate af fostrets hoved, men ikke af resten af kroppen. Forskellen på de to gruppers hovedomfang var dog kun 4 mm (El

Marroun et al., 2012). En lille MR-undersøgelse af 33 børn, der havde været eksponeret for SSRI antydede, at disse havde forøget hyppighed af den såkaldte Chiari I malformation, der skyldes herniering af de cerebellare tonsiller ned i spinalkanal og som kan være asymptomatisk eller give bl.a. hovedpine. Fundet er interessant, men skal reproduceres, før man kan tage behandlingsmæssige konsekvenser heraf (Knickmeyer et al., 2014).

Desværre er der sparsomme follow-up-data for mennesker for mange typer antidepressiva, men de undersøgelser, der trods alt er lavet, viser ingen sammenhæng mellem medicinen og fostrets hjerneudvikling målt mht. intelligensudvikling og på en række emotionelle og motoriske parametre. I et amerikansk studie (Gentile and Galbally, 2011) og i et dansk (Pedersen et al., 2010) har man dog fundet associationer til let forsinket motorisk udvikling. I en opfølgning på det danske studie fandt man dog ingen sammenhæng mellem eksponering for antidepressiva og adfærd i 4-5 års alderen (Pedersen et al., 2013). Studierne er vanskelige at tolke på grund af mange fejlkilder. For eksempel kan selve depressionen hos moderen iflg. flere undersøgelser 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 og medarbejdere 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. Dvs. at hyppigheden af AS syntes fordoblet, hvis moderen tog SSRI (Croen et al., 2011). Heldigvis er risikoen for AS meget lav: ca. 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 pga. 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 over 600.000 børn fandtes ikke nogen sammenhæng imellem udsættelse for antidepressiv medicin i fostertilstanden og autismespektrumforstyrrelser (Sorensen et al., 2013). Problematikken vedr. ændring af adfærden hos barnet under opvæksten er vigtig at være opmærksom på fremover,

således at man kan designe nye og grundigere undersøgelser for at få sikker viden. Det er ydermere et stort problem ved de eksisterende undersøgelser, at man stort set kun har fulgt barnet til 5-10 års alderen. Der findes dog en enkelt undersøgelse, der viser, at jo værre depressive symptomer, kvinden havde under graviditeten, jo større var risikoen for, at hendes barn havde haft en depression ved 18-års-alderen (Pearson et al., 2013).

Behandling med serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

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

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Venlafaxin anbefales ikke som førstevalg under graviditeten. Det samme gælder for duloxetin. Igangværende klinisk tilfredsstillende behandling med venlafaxin bør fortsætte. Ved igangværende duloxetinbehandling bør der ske et behandlingsskift. Der kan dog være forhold, der taler for at fortsætte en igangværende behandling, hvis kvinden tidligere ikke har responderet på anden behandling.

Amning

Venlafaxin anbefales som udgangspunkt ikke, da RVD er omkring 7-8 %, 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 foreligger kun sparsomme data på anvendelsen af disse præparater i graviditeten. Der er ikke publiceret studier om eventuelle langtidseffekter på barnet efter eksponering i føtallivet. Der er publiceret ét prospektivt komparativt studie på 150 kvinder, der anvendte venlafaxin (Einarson et al., 2001) og en case serie med 11 kvinder; samlet set uden tegn på teratogenicitet (Yaris et al., 2004).

For venlafaxin er der svenske data for mere end 1600 1.-trimester-eksponerede gravide og ikke fundet øget risiko for uønsket fosterpåvirkning. For duloxetin er der data for

omkring 350 1.-trimester-eksponerede gravide (Reis and Kallen, 2013, Hoog et al., 2013, Einarson et al., 2012). Der er kasuistiske rapporter om problemer hos nyfødte, men der foreligger ikke sammenlignende studier. Svenske opgørelser over kvinder, som har anvendt SNRI, fandt, at symptomerne hos nyfødte mindede meget om dem, som ses under behandling med et SSRI. Der fandtes i denne undersøgelse ingen tegn på teratogenicitet, men derimod en øget risiko for for tidlig fødsel (Lennestal and Kallen, 2007).

Et større farmakoepidemiologisk studie fra USA med 6900 kvinder eksponeret for SNRI finder efter kontrol for confounders som fysisk sygdom hos moderen ikke nogen signifikant øget risiko for hjertemisdannelser hos barnet (Huybrechts et al., 2014a).

Venlafaxin har kunnet påvises i blodet af diende spædbørn uden påviselige effekter på børnene. Dog er der kun publiceret data på i alt 12 eksponerede børn (Newport et al., 2009).

Behandling med noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA)

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

På grund af utilstrækkelige data bør mirtazapin og mianserin ikke anvendes under graviditet.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Mirtazapin og mianserin anbefales ikke under graviditeten. Men der kan være forhold, der taler for at fortsætte en igangværende behandling, hvis kvinden tidligere ikke har responderet på anden behandling.

Amning

På grund af utilstrækkelige data bør mirtazapin og mianserin ikke anvendes under amning.

Baggrund

Mirtazapin og mianserin udøver sin antidepressive effekt ved påvirkning af det monoaminerge system i hjernen. Der foreligger kun sparsomme data på anvendelsen i graviditeten. Der er ikke publiceret studier om eventuelle langtidseffekter på barnet efter eksponering i graviditeten. I et prospektivt follow-up-studie af 104 kvinder, som fik mirtazapin, men hvor 35 % samtidigt tog en anden type antidepressiv medicin, beroligende

medicin eller stemningsstabiliserende medicin, var der ingen tegn på teratogenicitet (Djulus et al., 2006). Der fandtes øget risiko for for tidlig fødsel på niveau med anden antidepressiv medicin og øget risiko for spontan abort. Men der kan være tale om confounding by indication.

Behandling med tricykliske antidepressiva (TCA)

Anbefalinger

Generelt anbefales tricykliske antidepressiva ikke som førstevalg ved behandling af en depression. Datamængden for nogle TCA opfylder kriterierne, men der er væsentlig flere data for brug af SSRI hos gravide og ammende.

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

Tricykliske antidepressiva (amitriptylin, clomipramin, imipramin 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, f.eks. hver 3. måned, da der kan være risiko for, at omsætningen af TCA ændres, således at koncentration i blodet bliver højere end tiltænkt.

Fødsel

Tricykliske antidepressiva er forbundet med en øget risiko for forbigående påvirkning af barnet lige efter fødslen. Der kan ses symptomer hos det nyfødte barn i form af øget gråd, forstoppelse, problemer med at lade vandet og kvalme.

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

Tricycliske antidepressiva (TCA)

Nogle af stofferne er kemisk beslægtede. F.eks. 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 antydede 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 kunne bekræfte associationen. Studierne bygger på omkring 400 eksponerede, men med meget forskellige studiedesign (Nonacs and Cohen, 2002). Et svensk registerstudie af 14.821 kvinder behandlet med antidepressiva finder at clomipramine medfører øget risiko (OR: 1.84) for ventrikelseptum- og atrieseptumdefekt (Reis and Kallen, 2010). Men det anføres samtidigt, at der kan foreligge en confounding by indication, hvorfor man anbefaler at undgå opstart heraf ved planlagt graviditet, mens der ikke findes grund til ophør hermed under en graviditet. Der er ikke tegn på teratogen effekt af doxepin, hvilket dog bygger på sparsomme og upublicerede data fra et overvågningsprogram. Der er beskrevet symptomer forenelige med en seponeringsreaktion hos nyfødte eksponeret for imipramin eller clomipramin. Der er ikke publiceret rapporter om symptomer efter eksponering for amitriptylin eller nortriptylin. Der er beskrevet et tilfælde med urinretention hos et nyfødt barn eksponeret for nortriptylin i fostertilstanden samt et tilfælde med neonatal paralytisk ileus efter eksponering for doxepin og chlorpromazin i 3. trimester.

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 kunne påvise påvirkning af IQ, sprog eller adfærsudvikling efter eksponering for TCA. Inden for gruppen af TCA'er har nortriptylin været anbefalet, dels pga. mindre udtalt kolinerg effekt, og dels fordi det er muligt at måle koncentrationen i blodet og derved pålideligt bestemme den rette dosis.

Amitriptylin, nortriptylin, desipramine og clomipramin kunne ikke genfindes i blodet af diende spædbørn, og der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet. Doxepin har været forbundet med symptomer for barnet, herunder sløvhed og opkast. 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 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 maniodepressiv 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. Det kan medføre adfærd, som kan være socialt invaliderende eller blive livstruende. Sygdommen bryder oftest ud i 16-18 års-alderen eller i den tidlige voksenalder og rammer lige mange mænd og kvinder. Mennesker med bipolar lidelse diagnosticeres ofte mange år efter debut af sygdommen.

Personer med en bipolar lidelse har en selvmordsrisiko på 10-15 %, og symptomerne ledsages ofte af andre psykiske problemer som eksempelvis 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.

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 social upassende opførsel med manglende forståelse for grænser. Den maniske fase inddeles i flere sværhedsgrader: Hypomani, moderat mani og svær mani. Generelt set kan en mani opstå meget pludseligt og udvikle sig enten over ganske få timer eller nogle uger.

I den hypomane (let maniske) fase er personen mere aktiv, engageret og energisk end vanligt. Samtidig er vedkommende mere optimistisk, udadvendt og taler mere. Dog kan der også være en øget tendens til irritabilitet. Mange med bipolar lidelse beskriver den hypomane tilstand som værende meget produktiv og på sin vis en god tilstand at være i.

I en moderat manisk fase tager symptomerne til i styrke. Personen er hyperaktiv, har gerne flere projekter i gang på samme tid, er rastløs og urolig, og søvnbehovet er ofte nedsat. Der kan være øget tankevirksomhed og problemer med at holde sig til et emne ad gangen. Personen kan let tabe tråden og blive distraheret. Nogle bliver mere indblandende, irritable eller vrede, hvis de mange indfald afvises. Personen er oftest opstemt, har en øget selvfølelse, kan opleve en forøget seksuel lyst og udvikle et stort pengeforbrug uden tanke for konsekvenserne. På samme måde begynder nogle at opføre sig uansvarligt og hensynsløst.

I den svære maniske fase er symptomerne ekstremt udtalte: Personen sover ikke mere end 3-4 timer, er i konstant aktivitet, er ude af kontrol og har en følelse af at være uovervindelig. Tilstanden kan være forbundet med voldsom angst, men vedkommende kan også virke truende, aggressiv og eksplosiv. I nogle tilfælde kan der opstå psykotiske symptomer som vrangforestillinger og hallucinationer. I ubehandlede tilfælde kan en mani medføre såkaldt akut delirium, som er en livsfarlig tilstand, hvor personen er ekstremt urolig og rastløs, kropstemperaturen stiger, og personen kan miste meget væske. I værste fald kan tilstanden medføre kredsløbskollaps og død.

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 risikere at 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, Ernst and Goldberg, 2002, Bonari et al., 2004, 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 fx valproat og karbamazepin. Evidensen for den forebyggende effekt er ringe for valproat og karbamazepin, 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. Orale kontrceptiva bør overvejes ved valproatbehandling, dels for at hæmme udviklingen af polycystisk ovariesyndrom, dels som sikker antikonception. Ved opstart og ophør med 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 typiske antipsykotika, men kan forekomme ved alle antipsykotika (Maudsley, 2012).

Behandling med stemningsstabiliserende medicin

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

1. Ordination og kontrol af patientens behandling bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri, ideelt på en specialklinik inden for regionspsykiatrien
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
3. Valproat og karbamazepin er kontraindiceret under graviditet pga. høj risiko for neuralrørsdefekter
4. Ved bipolar lidelse med primært eller udelukkende maniske episoder kan lithium, olanzapin, risperidon, quetiapin og clozapin anvendes. Alternativt perphenazin*.
5. Ved bipolar lidelse med primært depressive episoder eller uden maniske episoder gennem mange år kan lamotrigin evt. anvendes. Generelt anbefales brug af doser op til 300 mg. Særlig forsigtighed tilrådes ved højere doser, hvor serummåling tilrådes hver måned.
6. Antidepressiva bør generelt ikke anvendes ved bipolar lidelse, idet effekten heraf er omdiskuteret.

* Efter at Trilafon (Perphenazin) er afregistreret i Danmark, kan patienterne i stedet behandles med synonym-præparatet Peratsin. Lægen kan ansøge om generel udleveringstilladelse til Peratsin "Orion" 2, 4 og 8 mg via Sundhedsstyrelsen (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/godkendelse-og-kontrol/udleveringstilladelser>). Kopi af tilladelse udleveres til patienten, og apoteket kan så levere medicinen.

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 faglig vurdering af patientens individuelle risiko for affektive episoder versus teratogene skader, hvilket danner baggrund for patient og ægtefælles beslutning vedrørende medicinsk behandling under graviditeten.

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.

Graviditet beskytter ikke mod nye episoder, og 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 enzymesystemer har øget aktivitet under graviditeten, hvilket betyder, at fx lamotrigin nedbrydes hurtigere.

Da plasmavolumen og nyrernes filtrationshastighed øges under graviditeten og normaliseres lige efter fødslen, betyder det, at 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 nye guidelines fra the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Grunze et al., 2013). Lithium er det præparat med 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 overfor 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.

Under graviditet

Den største og bedst gennemførte undersøgelse er fra Viguera og medarbejdere. De 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.

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 10 til 19 dage efter fødslen (Munk-Olsen et al., 2009). Patienter med bipolar lidelse har 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. Ved akut mani under graviditeten anvendes antipsykotika eller ECT, som ikke påvirker fostret u hensigtsmæssigt, og som omtales nøjere i et senere afsnit.

Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater

Lithium

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 baggrundsbeholdningens 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 nylig 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 med 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).

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

Lamotrigin anvendt som monoterapi synes at udgøre en lav risiko (Yonkers et al., 2004, Sabers et al., 2004, Cunnington and Tennis, 2005), selvom enkelte rapporter som North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry angiver en øget risiko for læbe-ganespalte stigende fra 1:500 i normalbefolkningen til 1:120 (Holmes et al., 2008, Goodwin, 2007). Risikoen synes øget ved dosis over 300 mg pr. dag (Morrow et al., 2006, Tomson et al., 2013), idet risikoen for hjertemisdannelser og hypospadi stiger til 1 %.

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, f.eks. med blodprøve hver måned. Efter fødslen stiger serumkoncentrationen af lamotrigin igen. 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). Generelt anbefales brug af lamotrigin op til 300 mg. Særlig forsigtighed tilrådes ved højere doser, hvor serummåling tilrådes hver måned.

Valproat og karbamazepin

Risikoen for neuralrørsdefekt ved anvendelse af karbamazepin over 1000 mg er 2 % (Tomson et al., 2013). Ved anvendelse af valproat under 700 mg er risikoen for neuralrørsdefekt 1 % og over 700 mg 2 %. Ved anvendelse over 1500 mg valproat er risikoen for multiple misdannelser 7 %, for hjertemisdannelser 7 % og for hypospadi 5 %. 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). Anvendelse af valproat og karbamazepin er kontraindicerede under graviditet.

Amning

Lithium

RVD er meget høj, mellem 12-30 %. Ammede børn opnår plasmakoncentrationer, som er op til 24-72 % af moderens (Chaudron and Jefferson, 2000). Brug af lithium under amning frarådes almindeligvis, men kan anvendes under tæt observation af barnet og eventuelt under vejledning af måling af koncentrationen af lithium i modermælken. Lithium kan hos barnet medføre dehydrering, udtrætning, hypotoni og elektrokardiografiske forandringer.

Valproat

Amning kan gennemføres. RVD er 1-2 %. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn

Karbamazepin

Amning kan gennemføres. RVD er 4-6 %. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Lamotrigin

Amning kan gennemføres ved doser på højest 200 mg dagligt. RVD er relativ høj fra 9-18 %. Ammede børn opnår plasmakoncentrationer på omkring 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.

Antidepressiva bør generelt ikke anvendes ved bipolar lidelse, idet det fortsat er omdiskuteret, om der er evidens herfor (*Pacchiarotti et al., 2013*).

Psykoser

Denne gruppe af lidelser opdeles i tre undergrupper bestående af skizofreni, akutte psykoser og kroniske psykoser. 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 mellem 16 til 25-årsalderen, men sygdommen ses også hos børn og gamle. Kønsfordelingen er ligelig, dog med en tendens til at kvinder debuterer senere og har et mildere forløb end mænd. 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. Ved hallucinationer kan personen fx høre stemmer, der taler om vedkommende, ligesom der også kan forekomme hallucinationer på øvrige sanser, f.eks. lugt-, smags-, syns- og berøringshallucinationer. Vrangforestillinger er karakteriseret ved en urokelig overbevisning, som umiddelbart vurderes urealistisk eller umulig. Vrangforestillingerne inddeles efter, hvilket tema de vedrører, f.eks. forfølgelse, storhedsforestillinger, fysisk sygdom med flere. En psykose øger risikoen for selvmord, social isolation og udstødning fra arbejdsmarkedet.

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, Boskovic 2009, Miller, 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 evt. graviditet, forklare om eventuelt behov for medicinskift ved graviditet og informere om risikoen ved abrupt ophør med den medicinske behandling, fx 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 1.-generationsantipsykotika samt risperidon, amisulprid og paliperidon. 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 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). Imidlertid findes risikoen herfor ikke øget ved anvendelse af atypiske antipsykotika i modsætning til anvendelse af 1.-generationsantipsykotika. Dette forhold kan dog skyldes, at det er de mest syge kvinder, som får 1.-generationsantipsykotika (Lin, Chen et al. 2010, Matevosyan 2011). 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, Chen 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 atypiske 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).

Behandling med antipsykotika

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Her anbefales primært olanzapin baseret på mængden af safety data. Andre forhold kan dog være af betydning for valg af præparat, herunder metabolisk risikoprofil. Tidligere blev perfenazin* anbefalet, men data for olanzapin, quetiapin og risperidon er sammenlignelig hermed og tyder ikke på en øget risiko for medfødte misdannelser. ECT kan overvejes.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Den gravide vil oftest være i behandling med et atypisk 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. Der foreligger dog ikke faktuelle data for alle præparater (Hale, 2012). 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, 2011). Førstnævnte symptomer tyder på, at det påvirker hjernen hos barnet såvel som hos moderen. Datamængden for anvendelse under graviditet er væsentlig dårligere for antipsykotika sammenlignet med antidepressiva, og faktisk er det kun olanzapin, som opfylder denne guidelines formelle kriterier om mere end 1000 eksponerede gravide. Kroppens enzymesystemer har øget aktivitet under graviditet, hvilket kan medføre, at olanzapin og clozapin nedbrydes hurtigere end normalt. Visse antipsykotika som haloperidol og perfenazin har et nogenlunde defineret terapeutisk vindue, hvorfor det anbefales løbende at måle antipsykotika i blodet, f.eks. hver 3. måned under graviditeten.

Der er beskrevet en øget forekomst af for tidlig fødsel hos personer behandlet med antipsykotika, men det er uvist, om det skyldes den farmakologiske behandling, eller om

det er udtryk for den bagvedliggende sygdom (confounding by indication) (Lin et al., 2010, Matevosyan, 2011).

Nyere antipsykotika

Graviditet

Olanzapin

Olanzapin er det nyere antipsykotikum, hvor der foreligger flest data for anvendelse under graviditet. Der er data for omkring 1100 1.-trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning (Gentile, 2010, Brunner et al., 2013).

Behandling med olanzapin under graviditet kan anvendes, hvis der er en klar indikation herfor. Dosis under sidste del af graviditeten holdes så lav som muligt. En caserapport har fundet en øget risiko for ændret glukosetolerance under graviditeten hos moderen (Vemuri and Rasgon, 2007).

Quetiapin

Der er rapporteret omkring 450 cases 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 (Gentile, 2010, Janusinfo.se, Habermann et al., 2013, Kulkarni et al., 2014). Sikkerheden og effekten af quetiapin under graviditet er utilstrækkeligt belyst, og behandling frarådes som udgangspunkt. Der kan dog udmærket være kliniske forløb, hvor det ikke er rationelt at skifte fra en effektiv igangværende behandling med quetiapin.

Aripiprazol

Bør ikke anvendes under graviditet, da der er utilstrækkelige data.

Risperidon

Der er data for mere end 400 1.-trimestergravide behandlet med risperidon, og der er ikke fundet en øget risiko for misdannelser (Gentile, 2010, Habermann et al., 2013, Janusinfo.se). Risperidon bør som udgangspunkt ikke anvendes under graviditet, da sikkerheden er utilstrækkeligt fastlagt. Der kan dog udmærket være kliniske forløb, hvor det ikke er rationelt at skifte fra en effektiv igangværende behandling med risperidon.

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.

Clozapin

Det er rapporteret omkring 200 cases af gravide behandlet med clozapin. Der er ikke set noget mønster af misdannelser. Clozapin bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data. Det kan 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

Bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data.

Amning

Olanzapin

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

Quetiapin

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

Aripiprazol

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

Risperidon

Bør som udgangspunkt ikke anvendes. RVD er mellem 3 og 9 %.

Paliperidon

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

Clozapin

Bør som udgangspunkt ikke anvendes. RVD er under 2 %, men på grund af bivirkningsprofilen skønnes clozapin ikke velegnet under amning (Barnas et al., 1994, Hale, 2012).

Ziprasidon

Bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data.

Aldre antipsykotika

Graviditet

Perfenazin

Der er data for 500 eksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Derudover er der en del data for perfenazin administreret i lavere doser som et kvalmestillende præparat. * Vedrørende udlevering af perfenazin - se under stemningsstabiliserende medicin.

Haloperidol

Bør ikke anvendes. Der er data for omkring 300 1.-trimester-eksponerede uden tegn på væsentlig overhyppighed af misdannelser. Et barn ud af 188 manglede udvikling af venstre hånd (Diav-Citrin et al., 2005).

Amisulprid

Anbefales ikke, da der er utilstrækkelige data.

Amning

Perfenazin

Amning anbefales som udgangspunkt ikke. Der er utilstrækkelige data for udskillelse i modermælken, men i ét tilfælde fandtes udskillelsen af perfenazin dog lav (Olesen et al., 1990).

Haloperidol

Amning anbefales ikke. RVD er dårligt defineret – op til 12 % i et studie.

Amisulprid

Amning anbefales ikke, da der er utilstrækkelige data.

Behandling med anxiolytika og hypnotika

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

Det anbefales at undgå benzodiazepiner under graviditet om muligt, da resultaterne på de foreliggende data er modstridende vedr. risikoen for misdannelser. Som hypnotikum kan zolpidem og zopiclon anvendes i en kortere periode.

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Benzodiazepiner anbefales ikke under graviditet. Det må overvejes, om der kan planlægges en udtrapning heraf. Brug heraf må være en afvejning af, om moderen kan gennemføre en graviditet uden og risikoen for barnet.

Fødsel

Anvendelse tæt på fødslen kan resultere i ophørssymptomer hos barnet eller et slapt barn, som er påvirket af medicinen.

Amning

Det anbefales at undgå benzodiazepiner under amning på grund af risikoen for sløvhed af barnet.

Baggrund

Såfremt behandling med anxiolytika eller hypnotika under graviditeten skønnes nødvendig, er datamængden størst for diazepam. På grund af risikoen for abstinenser hos det nyfødte barn bør fast medicinering med benzodiazepiner undgås i den sidste måned af graviditeten.

Hypnotika

Sovemedicinen zolpidem og zopiclone er ikke egentlige benzodiazepiner. Der er data for mere end 1000 eksponerede børn (Janusinfo.se) uden tegn på en øget hyppighed af misdannelser, hvorimod der i et abstract er beskrevet en øget hyppighed af spontanaborter og for tidlig fødsel (Vial T, 2011). Eventuel behandling med disse hypnotika bør være kortvarig.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner og benzodiazepinanaloger anvendes hyppigt som tillægsbehandling hos patienter med en psykisk lidelse. Benzodiazepiner anvendes også af patienter, som ikke er diagnosticeret med en psykisk lidelse, dog oftere i en kortere periode.

En undersøgelse med uddrag fra det svenske fødselsregister fandt 1979 børn, som var blevet eksponerede for benzodiazepiner under graviditeten. Konklusionen af denne undersøgelse var, at mødres brug af benzodiazepiner kan øge risikoen for lav fødselsvægt eller for tidlig fødsel og forårsage symptomer ved fødslen i form af sløvhed, men der findes ikke at være et stærkt teratogent potentiale, heller ikke i forhold til læbe-ganespalte. Det samme finder en amerikansk kohorteundersøgelse af 2793 kvinder (Wikner et al., 2007, Calderon-Margalit et al., 2009). En meta-analyse med 1.051.376 personer, hvor af 4.342 var eksponerede for benzodiazepiner i 1. trimester, undersøgte risikoen for misdannelser generelt og for hjertemisdannelser 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. I et systematisk review af Bellantuono blev de enkelte præparater undersøgt (Bellantuono et al., 2013), men grundet de sparsomme data kan man ikke komme med en klar anbefaling.

Tidligere undersøgelser har rejst mistanke om en øget risiko for læbe-ganespalte ved eksponering for enkelte benzodiazepin-præparater under 1. trimester af graviditeten (Iqbal et al., 2002). Der er rapporteret om eksponering for clonazepam i 140 tilfælde, uden der er fundet en øget risiko for malformationer, hvorimod eksponering for chlordiazepoxid i en undersøgelse af 201 patienter var associeret med en øget forekomst af hjertemisdannelser (Gzeizel et al., 2004), et resultat, der 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). Anvendelse af chlordiazepoxid sker bl.a. ved afrusning efter alkoholmisbrug. Derved er der høj grad risiko for confounding by indication, når fostrets risiko vurderes.

Undersøgelser over anvendelse af diazepam er tvetydige, da nogle studier viser 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.

Anvendelse af nitrazepam er beskrevet for 100 kvinder, som tog en overdosis heraf (Gidai et al., 2010), og der er fundet en forøget risiko for misdannelser samt en væsentlig forøget risiko for spontan abort.

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 mest sikker (Bellantuono et al., 2013). Ved anvendelse af benzodiazepiner senere i graviditeten skal risikoen for sløvhed og overdosering af den nyfødte tages med i overvejelserne med særlig 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.

Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling

Anvendelse af benzodiazepiner og betydningen herfor er ikke velundersøgt.

Behandling med pregabalin

Graviditet

Pregabalin er et relativt nyt præparat. Der er utilstrækkelige data, hvorfor det ikke kan anbefales under graviditet.

Amning

Der foreligger ingen data for udskillelse i modermælken, og amning anbefales ikke.

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.

ADHD

AD står for opmærksomhedsforstyrrelse (attention deficit) og H for hyperaktivitet/impulsivitet og D for tilstand/sygdom (disorder). Omkring en tredjedel af alle med denne sygdom er uden hyperaktivitet og impulsivitet, og diagnosen kan da være særlig svær at stille. Denne tilstand kaldes ADD.

ADHD ses hos cirka 3-5 % af alle børn. Symptomerne ændrer sig med alderen, og de fleste bliver fx mindre omkringfarende. Man regner derfor med, at det kun er 2-3 % af den voksne befolkning, der har ADHD i mærkbar grad. ADHD har længe været kendt og behandlet hos børn. For at stille diagnosen hos voksne kræves, at symptomerne har været til stede før 7-års-alderen, og at de skal have været der uafbrudt indtil voksenalderen. Personer med ADHD vil ofte være præget af impulsiv adfærd, manglende vedholdenhed og konfliktyldte forhold til omgivelserne og 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 oftest vil kunne holde pause med den centralstimulerende medicin uden de store problemer (Thomsen and Damm, 2011).

Behandling med methylphenidat og atomoxetin

Anbefalinger

Planlagt graviditet og opstart under graviditet

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

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Behandlingsindikationen skal overvejes. Atomoxetinbehandling bør seponeres, alternativt skiftes til methylphenidat.

Baggrund

Methylphenidat

Graviditet

Der foreligger sammenlagt data for mere en 500 1.-trimester-eksponerede gravide uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser. 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 3,5 %. Et nyt dansk registerstudie, hvis data ikke overlapper dem i førnævnte undersøgelse, fandt ingen overhyppighed af medfødte misdannelser hos 220 børn eksponeret i 1. trimester (Pottegard et al., 2014).

Amning

For methylphenidat er RVD under 1 %. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn.

Atomoxetin

Graviditet

For atomoxetin er datamængden utilstrækkelig, og behandling anbefales derfor ikke med dette præparat.

Amning

Atomoxetin 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 samtalerterapi 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 fostret. 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 anæstesen.

Baggrund

Ved ECT undgår man langvarig medicinsk behandling, som kan påvirke fostret, 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 and Reti, 2009).

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 hyppighed 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 fostret

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 sandsynligvis 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 and Reti, 2009). Ni dødsfald er betragtet som ikke-relaterede til ECT, nemlig: 1

nyfødt fik bughindebetændelse og døde 8 uger efter den sidste behandling, 2 døde pga. medfødt transposition af de store blodkar, hvilket man havde set ved ultralyd før ECT, og 1 døde 2 dage efter fødslen flere måneder efter sidste ECT. Et foster døde i et trafikuheld, og tre døde af medfødte misdannelser, som medfødt cyste i lungen samt total mangel på udvikling af hjernen. De sidstnævnte tilfælde er næppe relateret til ECT, fordi behandlingen blev anvendt i 2. og 3. trimester og ikke i 1. trimester, hvor organerne dannes. En kasuistik fra 2007 beskrev fødsel af et barn med multiple blødninger i hjernen, hvor moderen i ugerne 20-34 havde fået 7 ECT.

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 hjerterefrekvens 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 evt. bruge beta-adrenerge agonister for at stoppe dem.

Anbefalinger på baggrund af litteraturen

Forud for behandlingen konfereres med obstetriker bl.a. vedr. overvågning af fostret 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 fostrets blod. Man har ikke mistanke om teratogenicitet, men brugen af stofferne skal naturligvis undgås umiddelbart før fødslen, fordi de kan sløve barnet. 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 fostrets.

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, f.eks. ved at give natriumcitrat eller lign. 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 skadeligt 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. Første valg 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 vedr. psykofarmakologisk behandling af gravide og ammende. Andre muligheder er klinisk farmakologiske afdelinger, hvor man kan få yderligere information. Ved mange obstetriske afdelinger har man specielle tilbud til sårbare gravide, hvor der også vil kunne indhentes råd og vejledning.

Interessekonflikter

Erik Roj Larsen, ingen

Poul Videbech, ingen

Hans Eyvind Dahl Knudsen, ingen

Rie Lambæk Mikkelsen,

Har undervist for følgende firmaer: AbbVie A/S, Otsuka Pharma Scandinavia AB, Novartis Healthcare A/S, Lundbeck Pharma A/S, AstraZeneca A/S

René Ernst Nielsen

Har modtaget undervisningshonorar fra Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Janssen & Cilag, Servier, Otsuka Pharmaceuticals og Eli Lilly, og har siddet i Advisory Boards for Astra Zeneca, Lundbeck, Otsuka Pharmaceuticals, Takeda, Eli Lilly og Medivir.

Vibeke Johansen Linde, ingen

Per Damkier

Har fungeret som ekspertvidne for *Accord Healthcare Ltd* i et Norsk søgsmål om patentgyldighed for en extended release formulering af Quetiapin”

Jesper Fenger Grøn, ingen

Lars Henning Pedersen, ingen

Lykke Skaarup, 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, S. A., OLNEY, R. S. & FRIEDMAN, J. M. 2007. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 356, 2684-92.

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., FIASCHI, L., SOKAL, R., DOYLE, P., HUBBARD, R., SMEETH, L. & TATA, L. J. 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., SARIA, A. & FLEISCHHACKER, W. W. 1994. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry*, 151, 945.

BELLANTUONO, C., TOFANI, S., DI SCIASCIO, G. & SANTONE, G. 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., KOREN, G. & EINARSON, T. R. 2004a. Depression during Pregnancy : Overview of Clinical Factors. *Clin Drug Investig*, 24, 157-79.

BENNETT, H. A., EINARSON, A., TADDIO, A., KOREN, G. & EINARSON, T. R. 2004b. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*, 103, 698-709.

BJORN, A. M., NORGAARD, M., HUNDBORG, H. H., NOHR, E. A. & EHRENSTEIN, V. 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., EINARSON, A., STEINER, M. & KOREN, G. 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. 2011. Drugs in pregnancy and lactation. *Lippincott, Williams & Wilkins*, 9th edition.

BRUNNER, E., FALK, D. M., JONES, M., DEY, D. K. & SHATAPATHY, C. C. 2013. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol*, 14, 38.

BUCKLEY, S. J. 2004. Drugs in labor: an overview. *Midwifery Today Int Midwife*, 13-20, 65, 67.

CALDERON-MARGALIT, R., QIU, C., ORNOY, A., SISCOVICK, D. S. & WILLIAMS, M. A. 2009. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 201, 579.e1-8.

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.

CHAUDRON, L. H. & JEFFERSON, J. W. 2000. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry*, 61, 79-90.

CHRISTENSEN, J., GRONBORG, T. K., SORENSEN, M. J., SCHENDEL, D., PARNER, E. T., PEDERSEN, L. H. & VESTERGAARD, M. 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., NONACS, R., NEWPORT, D. J., VIGUERA, A. C., SURI, R., BURT, V. K., HENDRICK, V., REMINICK, A. M., LOUGHEAD, A., VITONIS, A. F. & STOWE, Z. N. 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., JOHNSON, E. M. & WEINER, M. L. 1994. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*, 271, 146-50.

COSTEI, A. M., KOZER, E., HO, T., ITO, S. & KOREN, G. 2002. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156, 1129-32.

CROEN, L. A., GREYER, J. K., YOSHIDA, C. K., ODOULI, R. & HENDRICK, V. 2011. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 1104-12.

CUNNINGTON, M. & TENNIS, P. 2005. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*, 64, 955-60.

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. & OLSEN, J. 2004. A population-based case-control study of oral clordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol*, 26, 593-8.

DE HAAN, G. J., EDELBROEK, P., SEGERS, J., ENGELSMAN, M., LINDHOUT, D., DEVILE-NOTSCHAELE, M. & AUGUSTIJN, P. 2004. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 63, 571-3.

DIIV-CITRIN, O., SHECHTMAN, S., ORNOY, S., ARNON, J., SCHAEFER, C., GARBIS, H., CLEMENTI, M. & ORNOY, A. 2005. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*, 66, 317-22.

DIIV-CITRIN, O., SHECHTMAN, S., TAHOVER, E., FINKEL-PEKARSKY, V., ARNON, J., KENNEDY, D., EREBARA, A., EINARSON, A. & ORNOY, A. 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., WILTON, L., SHAKIR, S., DIIV-CITRIN, O., KENNEDY, D., VOYER LAVIGNE, S., DE SANTIS, M. & EINARSON, A. 2006. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*, 67, 1280-4.

EINARSON, A., CHOI, J., EINARSON, T. R. & KOREN, G. 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., FATOYE, B., SARKAR, M., LAVIGNE, S. V., BROCHU, J., CHAMBERS, C., MASTROIACOVO, P., ADDIS, A., MATSUI, D., SCHULER, L., EINARSON, T. R. & KOREN, G. 2001. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*, 158, 1728-30.

EINARSON, A., SMART, K., VIAL, T., DIIV-CITRIN, O., YATES, L., STEPHENS, S., PISTELLI, A., KENNEDY, D., TAYLOR, T., PANCHAUD, A., MALM, H., KOREN, G. & EINARSON, T. R. 2012. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*, 73, 1471.

EL MARROUN, H., JADDOE, V. W., HUDZIAK, J. J., ROZA, S. J., STEEGERS, E. A., HOFMAN, A., VERHULST, F. C., WHITE, T. J., STRICKER, B. H. & TIEMEIER, H. 2012. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 706-14.

EMA 2012. A Guideline On Summary Of Product Characteristics (SmPC) Revision II.
www.ema.europa.eu.

EMA 2013a. Guideline on risk assessment of medical 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/3313666/2005. 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 2013. FDA. Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Registries. Draft Guidance 1999. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/99262gd1.pdf>.

FORRAY, A., FOCSENEANU, M., PITTMAN, B., MCDOUGLE, C. J. & EPPERSON, C. N. 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.

GIDAI, J., ACS, N., BANHIDY, F. & CZEIZEL, A. E. 2010. Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19, 175-82.

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., VONDERPORTEN, E. H., MAMISASHVILI, L., ROERECKE, M., REHM, J., DENNIS, C. L., KOREN, G., STEINER, M., MOUSMANIS, P., CHEUNG, A. & ROSS, L. E. 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., TOMLINSON, G., DENNIS, C. L., KOREN, G., STEINER, M., MOUSMANIS, P., CHEUNG, A., RADFORD, K., MARTINOVIC, J. & ROSS, L. E. 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., TOMLINSON, G., DENNIS, C. L., KOREN, G., STEINER, M., MOUSMANIS, P., CHEUNG, A. & ROSS, L. E. 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., MELVILLE, J. L., IYENGAR, S. & KATON, W. J. 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., BOWDEN, C., LICHT, R. W., MOLLER, H. J. & KASPER, S. 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.

HABERMANN, F., FRITZSCHE, J., FUHLBRUCK, F., WACKER, E., ALLIGNOL, A., WEBER-SCHOENDORFER, C., MEISTER, R. & SCHAEFER, C. 2013. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*, 33, 453-62.

HALE, T. W. 2012. Medications and Mothers' Milk 2012: A Manual of Lactational Pharmacology.

HARLOW, B. L., VITONIS, A. F., SPAREN, P., CNATTINGIUS, S., JOFFE, H. & HULTMAN, C. M. 2007. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 42-8.

HOLMES, L. B., BALDWIN, E. J., SMITH, C. R., HABECKER, E., GLASSMAN, L., WONG, S. L. & WYSZYNSKI, D. F. 2008. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 70, 2152-8.

HOOG, S. L., CHENG, Y., ELPERS, J. & DOWSETT, S. A. 2013. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *Int J Med Sci*, 10, 413-9.

HUYBRECHTS, K. F., PALMSTEN, K., AVORN, J., COHEN, L. S., HOLMES, L. B., FRANKLIN, J. M., MOGUN, H., LEVIN, R., KOWAL, M., SETOGUCHI, S. & HERNANDEZ-DIAZ, S. 2014a. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*, 370, 2397-407.

HUYBRECHTS, K. F., SANGHANI, R. S., AVORN, J. & URATO, A. C. 2014b. Preterm Birth and Antidepressant Medication Use during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 9, e92778.

IDANPAAN-HEIKKILA, J. & SAXEN, L. 1973. Possible teratogenicity of imipramine-chloropyramine. *Lancet*, 2, 282-4.

IQBAL, M. M., SOBHAN, T. & RYALS, T. 2002. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*, 53, 39-49.

JACOBSON, S. J., JONES, K., JOHNSON, K., CEOLIN, L., KAUR, P., SAHN, D., DONNENFELD, A. E., RIEDER, M., SANTELLI, R., SMYTHE, J. & 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., PEDERSEN, L. H., ANDERSEN, P. K. & KESSING, L. V. 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., PEDERSEN, L. H., ANDERSEN, P. K. & KESSING, L. V. 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., BROEDBAEK, K., JENSEN, J. K., AFZAL, S., GISLASON, G. H., TORP-PEDERSEN, C. & POULSEN, H. E. 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., BROEDBAEK, K., LANDER, A. R., AFZAL, S., TORP-PEDERSEN, C. & POULSEN, H. E. 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., ERICSSON, O., FURU, K., GISSLER, M., NIELSEN, R. B., NORGAARD, M., STEPHANSSON, O., VALDIMARSDOTTIR, U., ZOEGA, H. & HAGLUND, B. 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., SORENSEN, M. J., OLSEN, J., CHRISTENSEN, J., BECH, B. H. & PEDERSEN, L. H. 2013. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One*, 8, e72095.

KNICKMEYER, R. C., MELTZER-BRODY, S., WOOLSON, S., HAMER, R. M., SMITH, J. K., LURY, K. & GILMORE, J. H. 2014. Rate of Chiari I Malformation in Children of Mothers with Depression with and without Prenatal SSRI Exposure. *Neuropsychopharmacology*.

KOHEN, D. 2004. Psychotropic medication in pregnancy. *Adv. Psychiatr. Treat.*, 10, 59–66.

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.

KOREN, G., SAKAGUCHI, S., KLIEGER, C., KAZMIN, A., OSADCHY, A., YAZDANI-BROJENI, P. & MATOK, I. 2010. Toward improved pregnancy labelling. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 17, e349-57.

KULKARNI, J., WORSLEY, R., GILBERT, H., GAVRILIDIS, E., VAN RHEENEN, T. E., WANG, W., MCCAULEY, K. & FITZGERALD, P. 2014. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One*, 9, e94788.

LARONDA, M. M., UNNO, K., BUTLER, L. M. & KURITA, T. 2012. The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero. *Differentiation*, 84, 252-60.

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., BERRY, R. J., LI, S., CORREA, A., ZHENG, J. C., ERICKSON, J. D. & WANG, Y. 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., LEE, H. C. & WU, F. J. 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, A. S. 2013a. Cipramil, produktresumé. . www.produktresume.dk.

LUNDBECK, A. S. 2013b. Citalopram "Alternova", produktresumé. www.produktresume.dk.

MAINA, G., ALBERT, U., BOGETTO, F., VASCETTO, P. & RAVIZZA, L. 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. & RITVANEN, A. 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. & KRYSTAL, A. D. 2010. Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy.

MATEVOSYAN, N. R. 2011. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet*, 283, 141-7.

MAUDSLEY, T. 2012. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11th edition.

MCKNIGHT, R. F., ADIDA, M., BUDGE, K., STOCKTON, S., GOODWIN, G. M. & GEDDES, J. R. 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.

MORROW, J., RUSSELL, A., GUTHRIE, E., PARSONS, L., ROBERTSON, I., WADDELL, R., IRWIN, B., MCGIVERN, R. C., MORRISON, P. J. & CRAIG, J. 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., BREGAR, A., UHL, K., LEVIN, B. & WISNER, K. L. 2005. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *Jama*, 293, 2372-83.

MUNK-OLSEN, T., LAURSEN, T. M., MENDELSON, T., PEDERSEN, C. B., MORS, O. & MORTENSEN, P. B. 2009. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 189-95.

NAKHAI-POUR, H. R., BROY, P. & BERARD, A. 2010. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Cmaj*, 182, 1031-7.

NEWPORT, D. J., RITCHIE, J. C., KNIGHT, B. T., GLOVER, B. A., ZACH, E. B. & STOWE, Z. N. 2009. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry*, 70, 1304-10.

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., WOLPIN, J., GARDNER, H. A., THEIS, J. G., KULIN, N. & KOREN, G. 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., OLSEN, J. & MELBYE, M. 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*, 320, 1708-12.

OAKLEY, G. P., JR. 1986. Frequency of human congenital malformations. *Clin Perinatol*, 13, 545-54.

OATES, M. 2003. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull*, 67, 219-29.

OLESEN, O. V., BARTELS, U. & POULSEN, J. H. 1990. Perphenazine in breast milk and serum. *Am J Psychiatry*, 147, 1378-9.

PACCHIAROTTI, I., BOND, D. J., BALDESSARINI, R. J., NOLEN, W. A., GRUNZE, H., LICHT, R. W., POST, R. M., BERK, M., GOODWIN, G. M., SACHS, G. S., TONDO, L., FINDLING, R. L., YOUNGSTROM, E. A., TOHEN, M., UNDURRAGA, J., GONZALEZ-PINTO, A., GOLDBERG, J. F., YILDIZ, A., ALTSHULER, L. L., CALABRESE, J. R., MITCHELL, P. B., THASE, M. E., KOUKOPOULOS, A., COLOM, F., FRYE, M. A., MALHI, G. S., FOUNTOULAKIS, K. N., VAZQUEZ, G., PERLIS, R. H., KETTER, T. A., CASSIDY, F., AKISKAL, H., AZORIN, J. M., VALENTI, M., MAZZEI, D. H., LAFER, B., KATO, T., MAZZARINI, L., MARTINEZ-ARAN, A., PARKER, G., SOUERY, D., OZERDEM, A., MCELROY, S. L., GIRARDI, P., BAUER, M., YATHAM, L. N., ZARATE, C. A., NIERENBERG, A. A., BIRMAHER, B., KANBA, S., EL-MALLAKH, R. S., SERRETTI, A., RIHMER, Z., YOUNG, A. H., KOTZALIDIS, G. D., MACQUEEN, G. M., BOWDEN, C. L., GHAEMI, S. N., LOPEZ-JARAMILLO, C., RYBAKOWSKI, J., HA, K., PERUGI, G., KASPER, S., AMSTERDAM, J. D., HIRSCHFELD, R. M., KAPCZINSKI, F. & VIETA, E. 2013. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 170, 1249-62.

PEARSON, R. M., EVANS, J., KOUNALI, D., LEWIS, G., HERON, J., RAMCHANDANI, P. G., O'CONNOR, T. G. & STEIN, A. 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., LICHT, R. W., KJAER, D. & OLSEN, J. 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., OLSEN, J. & BECH, B. H. 2009. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *Bmj*, 339, b3569.

POTTEGARD, A., HALLAS, J., ANDERSEN, J. T., LOKKEGAARD, E. C., DIDERIKSEN, D., AAGAARD, L. & DAMKIER, P. 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.

REIS, M. & KALLEN, B. 2013. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study. *BMJ Open*, 3.

SABERS, A., DAM, M., B, A. R.-H., BOAS, J., SIDENIUS, P., LAUE FRIIS, M., ALVING, J., DAHL, M., ANKERHUS, J. & MOURITZEN DAM, A. 2004. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*, 109, 9-13.

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. & WISNER, K. L. 2008. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*, 69, 652-8.

SORENSEN, M. J., GRONBORG, T. K., CHRISTENSEN, J., PARNER, E. T., VESTERGAARD, M., SCHENDEL, D. & PEDERSEN, L. H. 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., ARTAMA, M., ENGELAND, A., FURU, K., GISSLER, M., NORGAARD, M., NIELSEN, R. B., ZOEGA, H. & VALDIMARSDOTTIR, U. 2013. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *Jama*, 309, 48-54.

SUNDHEDSSTYRELSEN 2007. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne.

THOMSEN, P. H. & DAMM, D. 2011. Et liv i kaos 2. udgave.

TOMSON, T., BATTINO, D., BONIZZONI, E., CRAIG, J., LINDHOUT, D., SABERS, A., PERUCCA, E. & VAJDA, F. 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., 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. & SZEGO, K. 2010. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 978-96.

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, BOYER M, BEYENS M, GOURAUD A, BRUEL M, DESCOTES J. 2011. Pregnancy outcome after first trimester exposure to zolpidem and zopiclone: A comparative cohort study. . *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25, pp102.

VIGUERA, A. C., WHITFIELD, T., BALDESSARINI, R. J., NEWPORT, D. J., STOWE, Z., REMINICK, A., ZURICK, A. & COHEN, L. S. 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.

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.

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

WWW.JANUSIFO.SE Läkemedel och fosterskador

YARIS, F., KADIOGLU, M., KESIM, M., ULKU, C., YARIS, E., KALYONCU, N. I. & UNSAL, M. 2004. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*, 19, 235-8.

YONKERS, K. A., WISNER, K. L., STOWE, Z., LEIBENLUFT, E., COHEN, L., MILLER, L., MANBER, R., VIGUERA, A., SUPPES, T. & ALTSHULER, L. 2004. Management of

bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*, 161, 608-20.