

Risici ved brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere til gravide

Terje Martens¹, Per Damkier² & Poul Videbech³

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri
 2) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
 3) Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger
 2019;181:V06190338

Depression blandt gravide kvinder forekommer hyppigt med en prævalens på ca. 12% [1]. Ubehandlet depression i graviditeten kan have alvorlige konsekvenser for den gravide og fosteret på både kort og lang sigt [2]. I tilfælde, hvor nonfarmakologisk behandling ikke er tilstrækkelig, kan det være nødvendigt med medikamentel antidepressiv (AD)-behandling. Risikovurdering, rådgivning og beslutningsstøtte er ligeledes relevant for kvinder, der er i AD-behandling og påtænker at blive gravide.

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) er de hyppigst anvendte AD til denne gruppe, idet godt 2% af danske gravide var i behandling med SSRI i 2016 [3]. SSRI-indtag i graviditeten har været associeret med flere uønskede fosterpåvirkninger og obstetriske komplikationer (**Tabel 1**), hvilket er omtalt i en tidligere artikel i Ugeskrift for Læger [4].

De seneste år er der blevet publiceret en række nye studier inden for dette felt. Formålet med denne artikel er at give et overblik over denne nyere litteratur med henblik på at bidrage med evidensbaserede anbefalinger til klinikere.

SPONTAN ABORT

I to omfattende danske registerstudier fra 2014 [5] og 2015 [6] fandt man en lille absolut risiko-forøgelse (ARF) på hhv. 1,5% og 1% for spontan abort hos SSRI-behandlede gravide. I begge studier var associationen dog også til stede i de tilfælde, hvor SSRI-behandlingen blev seponeret prækonceptionelt.

TABEL 1 / Udfald med en mulig association til indtag af selektive serotoningenoptagelseshæmmere i graviditeten.

Spontan abort
Præterm fødsel og lav fødselsvægt
Irritative neonatale symptomer
Medfødte misdannelser
Gestationel hypertension, præeklampsi og post partum-blødning
Persisterende pulmonal hypertension
Autismespektrumforstyrrelser og attention deficit hyperactivity disorder
Sproglige, motoriske og kognitive udviklingsforstyrrelser

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ubehandlet depression i graviditeten kan have alvorlige konsekvenser for både mor og barn.
- ▶ Graden af evidens for rapporterede selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)-associerede uønskede udfald af graviditeten er meget lav, og uønskede foster- og graviditetspåvirkninger er sjældne og bør ikke forhindre velindiceret brug af SSRI.
- ▶ Sertralin bør være førstevalg og ikke paroxetin og fluoxetin.

PRÆTERM FØDSEL OG LAV FØDSELSVÆGT

I en metaanalyse fra 2016 fandt man en oddsratio (OR) på 1,38 for præterm fødsel (PF) hos SSRI-eksponerede sammenlignet med ikkebehandlede gravide med depression [7]. I en anden metaanalyse fra 2018 fandt man en absolut risiko (AR) på ca. 3% for lav fødselsvægt (LF) hos SSRI-eksponerede fostre [8]. ARF var ca. 1%.

I et stort dansk registerstudie fra 2013 fandt man, efter korrektion for effekten af en psykiatrisk diagnose, en beskedent øget risiko for LF på 19% hos fostre, der havde været udsat for SSRI under graviditeten [9]. Samme danske gruppe fandt ved et tilsvarende registerstudie en øget forekomst af lav apgarscore (< 7 efter 5 min) hos de eksponerede (OR: 1,96) efter korrektion for en depressionsdiagnose [10]. I et svensk registerstudie fra 2017, hvor der bl.a. var inkluderet søskendematchning, fandt man en OR på 1,34 for PF hos de eksponerede, men ingen association til LF [11]. Et finsk prospektivt kohortestudie med mere end 15.000 eksponerede viste en 16% reduceret risiko for PF hos kvinder, der var behandlet med SSRI sammenlignet med ikkebehandlede kvinder med en psykisk lidelse [12]. Risikoen for LF var den samme i begge grupper. Man fandt også lavere forekomst af sectio i den eksponerede gruppe.

De nævnte studier skal bl.a. ses i lyset af en metaanalyse fra 2016, hvor man bl.a. undersøgte risikoen for PF og LF hos ca. 25.000 ikkebehandlede gravide med depression sammenlignet med raske kontrolpersoner [13]. Der sås en øget risiko for begge udfald blandt

kvinder med depression med en OR på 1,56 for PF hhv. 1,96 for LF og en tendens, der tydede på stigende risiko ved mere alvorlig ubehandlet depression.

IRRITATIVE NEONATALE SYMPTOMER

Det er velkendt, at nyfødte der har været eksponeret for SSRI i tredje trimester, har øget risiko for at udvikle irritative neonatale symptomer i form af bl.a. irritabilitet, uro, sitren, abnorm grådtendens, søvn- og spiseforstyrrelser samt øget muskeltonus [14]. Hyppigheden varierer studierne imellem, men synes at være af størrelsesordenen 20%. Væsentligt sjældnere er der beskrevet respiratorisk distress, kramper og hypoglykæmi. Det er uafklaret, om dette er seponeringssymptomer, eller om det skyldes øget serotonerg aktivitet i centralnervesystemet. Langt de fleste oplever et benignt forløb med milde og selvlimiterende symptomer, og der er aldrig beskrevet dødsfald.

MISDANNELSER

Mange læger og patienter er bekymrede for, om SSRI-behandling i graviditeten kan øge risikoen for medfødte misdannelser. Hjertemisdannelser har i særlig grad været i fokus. Der er nu data for mere end 100.000 børn, der har været eksponerede i første trimester. I en metaanalyse fra 2015 sås ingen øget risiko for medfødte hjertemisdannelser ved SSRI-eksponering i første trimester [15]. I et stort nordisk registerstudie fra 2015 fandt man efter søskendematchning heller ingen øget risiko for hjertemisdannelser ved moderens SSRI-indtag [16].

Paroxetin og fluoxetin har tidligere været anset som særligt problematiske i forhold til risiko for hjertemisdannelser. I en metaanalyse af paroxetin med ca. 6,8 mio. observerede fra 2016 fandt man 28% øget risiko for hjertemisdannelser som bl.a. atrieseptumdefekter (ASD) og right ventricle outflow tract obstruction (RVOTO) [17]. I et amerikansk studie fra 2015 fandt man ved en bayesiansk analyse, at bl.a. ASD og RVOTO forekom 2,5-3 gange hyppigere hos fostre, der havde været eksponeret for paroxetin og fluoxetin, end hos fostre uden eksponering [18]. De kunne ikke genfinde den øgede risiko for forskellige misdannelser, der tidligere var observeret hos sertralineksponerede fostre. I den største og nyeste metaanalyse med over 9 mio. fødsler sås en lille overhyppighed af hjertemisdannelser generelt (inkl. hos fostre, der havde været eksponeret for sertralin, fluoxetin og paroxetin), men ikke noget specifikt signal for enkelte SSRI [19]. Associationen forsvandt næsten ved korrektion for en psykiatrisk diagnose.

GESTATIONEL HYPERTENSION, PRÆEKLAMPSI OG POST PARTUM-BLØDNING

I en metaanalyse fra 2018 fandt man efter korrektion

for enkelte konfoundere en relativ risiko (RR) på 1,21 for både gestationel hypertension (GH) og præeklamsi (PE) hos gravide kvinder, der var i behandling med SSRI [20]. ARF var 1-2%.

SSRI medfører nedsat trombocyttaggregation og kan muligvis øge risikoen for PPB. I et systematisk review fra 2015 sås en let øget forekomst af post partum-blødning (PPB) i et af fire inkluderede studier, mens man i de øvrige ikke fandt nogen association [21]. I en metaanalyse fra 2016 fandt man en RR for PPB på 1,2 [22]. ARF var ca. 1%.

PERSISTERENDE PULMONAL HYPERTENSION

Persisterende pulmonal hypertension (PPHN) hos nyfødte er et akut og potentielt fatalt syndrom med cyanose og dyspnø, der kan opstå ved den postnatale omlægning af den føtale cirkulation. SSRI er under mistanke for at kunne øge hyppigheden af PPHN. I en metaanalyse fra 2019 af mere end 150.000 eksponerede fostre fandt man en ca. fordoblet risiko for PPHN [23]. Hos ikkeeksponerede fostre forekom PPHN med en incidens på 1-2 pr. 1.000, hvilket gav et number needed to harm (NNH) på ca. 1.000.

AUTISMESPEKTRUMFORSTYRRELSER OG ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

I et systematisk review fra 2018 fandt man en positiv korrelation mellem SSRI-eksponering og både ASD og attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), men denne forsvandt ved søskendematchning og konfounderkorrektion [24]. I en dansk metaanalyse fra 2019 fandt man en øget forekomst af begge udfald samt bl.a. depression og angsttilstande ved opfølgning efter 7-18 år [25]. Forfatterne understreger dog, at associationerne sandsynligvis skyldes residualkonfounding.

I et amerikansk replikationsstudie fra 2017 kunne man ikke genfinde den positive association til ADHD (ikke ASD), som man tidligere havde set i et studie med stort set identisk protokol [26].

KOGNITIVE UDVIKLINGSFORSTYRRELSER

En mulig association mellem SSRI-eksponering og kognitive udviklingsforstyrrelser er omdiskuteret. Der er stor usikkerhed om måling af udfald, som ofte bestemmes via komplekse og omfattende spørgeskemaer udfyldt af forældre eller lærere. De nedenfor beskrevne studier skal derfor ikke tillægges stor videnskabelig tyngde og bør ikke have betydning i det kliniske valg af behandling.

I et finsk kohortestudie fra 2016 sås en risiko for sprogforstyrrelser, der var 37% større hos børn af mødre med minimum to udleveringer af SSRI i løbet af graviditeten end hos børn af ikkemedicinerede mødre med en affektiv lidelse [27]. AR for sådanne forstyrrel-

Depression forekommer hos ca. 12% af de gravide kvinder.



ser var dog kun ca. 1%. I samme studie fandt man ingen større risiko for motoriske eller skolerelaterede udviklingsforstyrrelser hos børn af mødre, der var behandlet med SSRI, end hos børn af ikkeeksponerede raske mødre.

I en dansk metaanalyse fra 2019 fandt man ved opfølgning en let øget forekomst af nedsat IQ blandt børn, der havde været eksponerede for SSRI som fostre, men forfatterne angav, at sammenhængen formentlig skyldes residualkonfounding [25]. I et canadisk studie fra 2015 fandt man ingen association mellem intrauterin SSRI-eksposition og nedsat IQ, når man sammenlignede 45 søskendepar, hvor kun den ene havde været eksponeret [28]. I et kohortestudie fra 2017 med ca. 5.500 børn fandt man ingen tegn på, at hverken SSRI-eksposition eller ubehandlet depression hos moderen under graviditeten havde en effekt på børnenes IQ ved femårsalderen eller neuropsykologiske status ved syvårsalderen [29].

DISKUSSION

I de seneste år har man i et stort antal studier, herunder danske registerstudier, undersøgt risikoen for diverse obstetriske komplikationer og uønskede fosterpåvirkninger forbundet med SSRI-eksponering i graviditeten. Disse studier er i mange tilfælde kendetegnet ved større studiepopulationer og mere sofistikerede analyser end tidligere studier. Dog er de også karakteriseret ved en høj grad af heterogenitet, hvad angår både datakvalitet og -behandling.

Ved vores gennemgang af den nyere litteratur synes

graden af evidens for en øget risiko for de fleste rapporterede SSRI-associerede udfald at være meget lav. Der findes ikke pålidelige tegn til en negativ påvirkning af den kognitive udvikling. Kvaliteten af de studier, som meddeler dette, er ringe, og en reel sammenhæng er ikke påvist.

Der er nogen diskussion om, hvorvidt der er en lille øget risiko for hjertemisdannelser forbundet med SSRI-eksponering i første trimester. Dette har særligt været diskuteret for paroxetin og fluoxetin, da nogle tidlige studier syntes at indikere dette. De nyeste data tyder på en lille overhyppighed generelt, men ikke specifikt for nogle SSRI. Associationen forsvinder næsten, når man korrigerer for en psykiatrisk diagnose [19]. Overordnet synes SSRI ikke at medføre en øget risiko for medfødte misdannelser – der er efterhånden data for > 100.000 eksponerede.

De nyeste metaanalyser tyder på en fordoblet risiko for den potentielt dødelige, men sjældne komplikation PPHN, med et NNH på omkring 1.000. Derudover skal klinikere være opmærksom på irritative neonatale symptomer ved SSRI-eksponering i tredje trimester.

Generelt lider studierne af usikkerhed vedrørende medicinkomplians, da denne som oftest er baseret på indløste recepter og ikke faktisk medicinindtagelse (misklassifikationsbias). Der er også risiko for selektionsbias, f.eks. ved at gravide med psykiske lidelser får tættere prænatal opfølgning og dermed øget risiko for, at klinisk ubetydelige misdannelser hos deres børn opdages. Den væsentligste metodologiske udfordring blandt studierne er dog såkaldt confounding by indication. Dette indebærer, at affektive lidelser hos gravide er associeret med biologiske forhold og livsstilsfaktorer, som i sig selv er skadelige for fosteret. Af livsstilsfaktorer kan nævnes en øget tilbøjelighed til alkoholoverforbrug, rygning, dårlig ernæring og manglende motion [2]. Selv om man med de moderne farmakoepidemiologiske teknikker kan korrigere for en væsentlig del af de underliggende konfoundere, lader dette sig ikke gøre for de fleste livsstilsfaktorer.

Behandling af gravide med depression er en kompleks opgave, der ideelt set bør foregå i samråd med en psykiater med specialviden. Nonfarmakologiske behandlingsmodaliteter bør overvejes først, da disse behandlinger i mindre grad end farmakologisk behandling påvirker fosteret. Man skal dog ikke undervurdere den skadelige effekt, som en underbehandlet depression i sig selv har på både moderen og fosteret, hvorfor det er afgørende, at man som kliniker sikrer sig, at den gravide får sufficient behandling.

KONKLUSION

Der er nu data for > 100.000 gravide og børn, som har været eksponeret for en SSRI i første trimester. Overordnet er data om uønsket påvirkning af den gravide og

det ufødte barn meget betryggende, og SSRI bør ikke forholdes en gravid, der har en velbegrundet indikation. Der er en lille overhyppighed af medfødt pulmonal hypertension, som kræver postnatal opmærksomhed. Neonatale irritative symptomer efter eksponering i tredje trimester er almindelige.

Sertralin bør være førstevalg i overensstemmelse med danske retningslinjer. Paroxetin og fluoxetin bør ikke være førstevalg, først og fremmest fordi disse har et betydeligt og klinisk relevant interaktionspotentiale. Desuden har de i nogle studier været specifikt forbundet med en øget risiko for hjertemisdannelser.

SUMMARY

Terje Martens, Per Damkier & Poul Videbech:

The risks of selective serotonin reuptake inhibitor intake in pregnancy

Ugeskr Læger 2019;181:Vo6190338

Depression in pregnancy is common and may have serious consequences for the mother and foetus when untreated. In this review, we discuss selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) intake in pregnancy, which has been associated with increased risk of several unwanted events. However, the evidence indicating a causal relationship between the intake of SSRI in pregnancy and most investigated outcomes is of very low certainty. Confounding by indication likely accounts for most of the observed correlations. If, for any outcomes, an increased risk exists, the number needed to harm is high, and the clinical significance is unclear.

KORRESPONDANCE: Terje Martens. E-mail: terje.martens.01@regionh.dk

ANTAGET: 31. oktober 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. december 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen.

TAKSIGELSE: Christina Skovsø Eriksen, Psykiatrisk Center, Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri, takkes for korrekturlæsning og faglig sparring.

LITTERATUR

1. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord* 2017;219:86-92.
2. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. *Neuroscience* 2017;342:154-66.
3. Damkier P, Christensen LS, Broe A. Patterns and predictors for prescription of psychotropics and mood-stabilizing antiepileptics during pregnancy in Denmark 2000-2016. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2651-62.
4. Hassanzadeh T, Pedersen LH, Videbech P. SSRI og graviditet. *Ugeskr Læger* 2014;176:236-9.
5. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol* 2014;124:655-61.
6. Johansen RLR, Mortensen LH, Andersen A-MN et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of miscarriage - assessing potential biases. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:72-81.
7. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:1900-7.
8. Zhao X, Liu Q, Cao S et al. A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. *J Affect Disord* 2018;241:563-70.
9. Jensen HM, Grøn R, Lidgaard O et al. The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:199-205.
10. Jensen HM, Grøn R, Lidgaard Ø et al. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br J Psychiatry* 2013;202:347-51.
11. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017;317:1553-62.
12. Malm H, Sourander A, Gissler M et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015;172:1224-32.
13. Jarde A, Morais M, Kingston D et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:826-37.
14. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e309-e320.
15. Wang S, Yang L, Wang L et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001681.
16. Furu K, Kieler H, Haglund B et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.
17. Bérard A, Iessa N, Chaabane S et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:589-604.
18. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM et al. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015;351:h3190.
19. Gao SY, Wu QJ, Sun C et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med* 2018;16:205.
20. Guan HB, Wei Y, Wang LL et al. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and associated risk for gestational hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of cohort studies. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:791-800.
21. Bruning AHL, Heller HM, Kieviet N et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:38-47.
22. Jiang HY, Xu LL, Li YC et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2016;83:160-7.
23. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:57.e1-57.e13.
24. Morales DR, Slattery J, Evans S et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018;16:6.
25. Halvorsen A, Hesel B, Østergaard SD et al. In utero exposure to SSRIs and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:493-507.
26. Castro VM, Kong SW, Clements CC et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry* 2016;6:e708.
27. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1163-70.
28. Nulman I, Koren G, Rovet J et al. Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective reuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e842-e847.
29. El Marroun H, White TJ, Fernandez G et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and non-verbal cognitive functioning in childhood. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2017;31:346-55.