

## Oversigtsnotat vedrørende SSRI

20. september 2011 (opdateret 21. september og 21. oktober 2011).

### Indhold

2. Generelt om lægemidlers sikkerhed.....	4
3. Behandling af gravide med depression .....	8
3.1 Risiko ved ikke at behandle depression hos gravide.....	8
4. Forbrug af SSRI generelt og til gravide kvinder i Danmark .....	9
4.1 Forbrug af SSRI generelt.....	9
4.2 Gravides brug af SSRI og andre antidepressive lægemidler mod depression .....	10
5. Produktinformation om bivirkninger ved brug af SSRI under graviditet og amning.....	11
5.1 Generelt om produktinformation og bivirkninger .....	11
5.2 Graviditet.....	12
5.3 Amning.....	13
6. Videnskabelig dokumentation vedrørende brug af SSRI under graviditeten.....	13
6.1 Hjertemisdannelser .....	14
6.2 SSRI behandling og øget tryk i lungekredsløbet hos nyfødte .....	19
6.3 Nyeste internationale konklusioner om SSRI og graviditet .....	19
6.4 Nye diskussioner af mulige risici ved SSRI i forbindelse med graviditet.....	20
7. SSRI og indberettede formodede bivirkninger.....	21
7.1 Indberettede formodede bivirkninger generelt .....	21
7.2 Indberettede formodede bivirkninger hos fostre og spædbørn efter moderens brug af SSRI .....	22
7.3 Samlet vurdering af de indberettede bivirkninger.....	25
8. SSRI til børn og unge .....	27
8.1 Godkendelse og produktinformation om anvendelse til børn .....	27
8.2 Hvem udskriver recepterne til børn? .....	28
8.3 Hvilke præparater vælges til børn? .....	29
8.4 Nye tiltag i forhold til behandling af børn.....	29
9. Effekten af SSRI ved behandling af depression.....	30
10. Andre nyligt diskuteret sikkerhedsaspekter af SSRI behandling.....	32
10.1 Selvmordsrelateret adfærd.....	32
10.2 Risiko for knoglebrud.....	32
11. Information om SSRI og risiko for bivirkninger .....	33
11.1 Information i indlægssedler og produktresuméer.....	33
11.2 Information om SSRI på promedicin.dk og minmedicin.dk .....	33
11.3 Information og advarsler om SSRI ved graviditet.....	33
13. Konklusion .....	35
Bilag 1 .....	39
Bilag 2 .....	41
Bilag 3 .....	44

## 1. Indledning og resumé

Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) er godkendt til behandling af moderate og svære depressioner samt visse angstlidelser.

Der findes seks markedsførte lægemiddelstoffer (aktive stoffer) inden for klassen af SSRI i Danmark. Det er citalopram, escitalopram, sertralin, fluoxetin, paroxetin og fluvoxamin.

Lægemidlerne virker ved at øge funktionen af signalstoffet serotonin i hjernen. Dette opnås ved at hæmme genoptagelsen af stoffet fra nerveenderne. Der er generelt gode erfaringer med behandling med SSRI, der anses for at have færre generende bivirkninger end ældre antidepressiva.

I dette notat er der primært fokus på sikkerheden ved SSRI og risikoen for bivirkninger for fostre og nyfødte ved moderens brug af SSRI.

Forbruget af SSRI er steget betydeligt de senere år – også hos gravide. I 2010 var knap 1.900 gravide kvinder i behandling med SSRI. Hvis SSRI anvendes til gravide, skal det ske efter lægens nøje afvejning af fordele og ulemper for moderen og barnet. Produktinformationen for samtlige SSRI-præparater indeholder advarsler i relation til anvendelse under graviditet og amning. Selvom ordlyden er forskellig, er det grundlæggende budskab, at disse lægemidler kun bør anvendes, hvis fordelene for den gravide (og det ufødte eller diende barn) opvejer de potentielle utilsigtede virkninger.

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning<sup>1</sup> bør mulighed for psykoterapeutisk behandling altid overvejes ved behandling af depression hos gravide. 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. I disse tilfælde bør behandlingen 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.

En ubehandlet depression hos en gravid kan være farlig for den gravide og fostret. Depression kan være forbundet med øget alkoholindtagelse, øget tobaksforbrug, usund kost og anden usund levevis. Disse faktorer kan være skadelige både for den gravide og fostret. 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. Dårlig kontakt og pasning af barnet efter fødslen er også faremomenter ved en ubehandlet depression hos nybakte mødre.

Gravides brug af SSRI kan medføre alvorlige bivirkninger hos fostret og nyfødte. Der er risiko for misdannelser, herunder misdannelser i hjertekarsystemet, forhøjet

tryk i lungekredsløbet og abstinenssymptomer hos barnet. I alle tre situationer er der tale om tilstande, der kan føre til dødsfald. Bivirkninger hos den gravide kan forekomme på linje med bivirkninger hos ikke gravide.

Risikoen for bivirkninger hos den nyfødte i form af abstinenssymptomer har været kendt siden 1990'erne. I de fleste tilfælde er abstinenssymptomerne ikke alvorlige. Men i nogle tilfælde opstår der alvorlige bivirkninger som kramper og åndedrætsbesvær. De aktive indholdsstoffer udskilles i modermælken, og der er derfor risiko for, at der kan opstå bivirkninger hos det diende barn.

Erfaringsgrundlaget vedrørende risiko for misdannelser for de forskellige typer af SSRI-præparater varierer. Risikoen for misdannelser i hjertekarsystemet blev første gang beskrevet i litteraturen i 2005 for paroxetin og fra 2008 og frem for fluoxetin. Erfaringerne er baseret på epidemiologiske undersøgelser (registerstudier).

Der gennemføres af etiske årsager ikke kliniske forsøg med gravide. Undersøgelse af sikkerhedsspørgsmål i forhold til denne gruppe gennemføres i stedet for som epidemiologiske undersøgelser efter markedsføring af præparaterne.

Epidemiologiske undersøgelser har vist en let øget risiko for misdannelser i hjertekarsystemet hos nyfødte, hvis mødre har taget paroxetin eller fluoxetin i starten af graviditeten.

Studierne viser, at ca. 2 ud af 100 nyfødte har sådanne misdannelser. Det skal sammenholdes med, at forekomsten af misdannelser i hjertekarsystemet blandt alle nyfødte er ca. 1 ud af 100. Risikoen for hjertemisdannelser blev som nævnt kendt for paroxetin i 2005, og oplysninger herom blev efterfølgende tilføjet i produktresuméerne efter anbefaling fra EU's Bivirkningskomité. I 2010 blev det besluttet at tilføje lignende oplysninger i produktresuméerne for fluoxetin. Det skete også efter anbefaling fra EU's bivirkningskomité, der samme år havde foretaget en større gennemgang af resultaterne af en række epidemiologiske studier om anvendelse af antidepressiv medicin.

Det kan ikke udelukkes, at gravides brug af andre typer SSRI kan medføre misdannelser, men der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation, der kan be- eller afkræfte dette.

Lægemiddelstyrelsen har iværksat et registerstudie med henblik på at undersøge, om andre SSRI end paroxetin og fluoxetin kan medføre misdannelser.

En mulig risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte børn af mødre, der har været i behandling med SSRI-præparater under graviditeten, blev første gang beskrevet i litteraturen i 2006, men evidensen for årsagssammenhæng var på daværende tidspunkt meget sparsom. På grundlag af resultaterne af nye epidemiologiske studier, som i 2010 blev vurderet af EU's bivirkningskomité, konkluderede Lægemiddelstyrelsen og lægemiddelmyndighederne i de andre EU-lande samme år, at gravides brug af SSRI-præparater medfører en øget risiko for forhøjet tryk i

lungekredsløbet hos nyfødte. Som følge af disse konklusioner blev det besluttet, at alle produktresumeer for SSRI skulle opdateres med oplysninger om denne risiko. Risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, der har været eksponeret for SSRI under graviditeten, anslås at være ca. 5 tilfælde pr. 1000 fødsler. Det skal sammenholdes med, at risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet for alle nyfødte børn er 1-2 tilfælde pr. 1000 fødsler.

Siden de første SSRI-præparater blev markedsført i slutningen af 1980'erne og frem til medio juni 2011, har Lægemiddelstyrelsen modtaget 74 danske indberetninger om formodede bivirkninger hos børn eller fostre som følge af moderens brug af SSRI. Fire af indberetningerne omhandler dødsfald hos spædbørn. Der er indberettet 14 tilfælde af fosterdød og abort. Endelig er der modtaget indberetninger om 56 formodede alvorlige, men ikke dødelige, bivirkninger hos nyfødte. De 74 indberetninger indeholder i alt 137 formodede bivirkninger, der er nærmere beskrevet i afsnit 7 og bilag 2.

En indberetning om en formodet bivirkning er ikke ensbetydende med, at der er påvist en årsagssammenhæng mellem lægemidlet og den indtrådte skade.

Produktresumeerne og indlægssedlerne indeholder information om kendte bivirkninger ved SSRI. Lægemiddelstyrelsen har iværksat et kontrolprojekt i forhold til indlægssedlerne med henblik på at sikre, at de indeholder opdateret information vedrørende risici for gravide, fostre og nyfødte. Enkelte markedsførte produkter mangler oplysninger i indlægssedlen om risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, hvis moderen er blevet behandlet med SSRI. Tilsvarende mangler enkelte indlægssedler oplysninger om risiko for abstinenssymptomer hos det nyfødte barn. Lægemiddelstyrelsen har rettet henvendelse til virksomhederne med henblik på at sikre, at manglerne bliver afhjulpet.

## **2. Generelt om lægemidlers sikkerhed**

Lægemidler skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen eller Europa-Kommissionen, før de må bringes på markedet i Danmark.

Det fremgår af lægemiddellovens § 7, at et lægemiddel kun må forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen i medfør af denne lov eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse), jf. dog §§ 11 og 29-32.

Forudsætningen for, at et lægemiddel kan blive godkendt, er, at der er et gunstigt forhold mellem lægemidlets virkning og de risici, der er forbundet med at bruge det hos den gruppe patienter, som det har til formål at behandle.

Det fremgår af lægemiddellovens § 8, at Lægemiddelstyrelsen efter ansøgning udsteder en markedsføringstilladelse, hvis forholdet mellem fordele og risici ved

lægemidlet er gunstigt, og der i øvrigt ikke foreligger afslagsgrunde som nævnt i §§ 12 og 13.

Afvejningen af fordele og risici ved lægemidlet er et helt centralt element i såvel godkendelsen af nye lægemidler som overvågningen af de lægemidler, der er på markedet.

Den, der ansøger om at få et lægemiddel godkendt, skal over for Lægemiddelstyrelsen dokumentere lægemidlets virkning, sikkerhed og kvalitet samt evt. miljøpåvirkning. Lægemiddelstyrelsen afvejer fordele over for risici med udgangspunkt i denne dokumentation

Det fremgår af lægemiddelovens § 8, stk. 2, at:

”Ved afvejning af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel vurderes lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risici forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning og risici for uønsket påvirkning af miljøet, jf. dog § 12, stk. 2.”

Som led i godkendelsen af et lægemiddel godkender Lægemiddelstyrelsen også et produktresumé (et resumé af lægemidlets egenskaber), der indeholder en række oplysninger om lægemidlet, herunder den/de godkendte terapeutiske indikation(er), bivirkninger, dosering, advarsler, kontraindikationer og særlige forsigtighedsforanstaltninger).

De nærmere krav til den dokumentation, virksomhederne skal tilvejebringe som led i ansøgningen om at få godkendt et lægemiddel, fremgår af bekendtgørelse nr. 1239 af 12. december 2005 om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.

Dokumentation for lægemidlers sikkerhed og effekt er normalt baseret på resultater fra dyreforsøg og fra kliniske forsøg på mennesker. Disse gennemføres af producenten forud for ansøgning til lægemiddelmyndighederne. Der kan dog også være tale om generiske lægemidler, hvor ansøgeren ikke er forpligtet til at forelægge resultater af prækliniske og kliniske forsøg, hvis han kan godtgøre, at lægemidlet er en generisk udgave af et referencelægemiddel, der er eller har været godkendt i mindst 8 år i Danmark eller et andet EU-/EØS-land.

Dyreforsøgene har til formål at indhente viden om lægemidlets virkningsmekanisme, omsætning i kroppen og ikke mindst mulige bivirkninger, herunder virkning på drægtige dyr, inden lægemidlet afprøves på mennesker.

De kliniske forsøg på mennesker omfatter typisk 500-5.000 patienter afhængigt af den pågældende sygdoms hyppighed, og forsøgene har som regel op til et års varighed. Patienterne er normalt nøje udvalgte, således at de har så veldefineret en sygdom som overhovedet muligt og ikke lider af konkurrerende sygdomme, der kan gøre det vanskeligt at vurdere effekten af forsøgslægemidlet.

De fleste forsøg er såkaldte ”randomiserede forsøg” (lodtrækningsforsøg), hvor det er fuldstændigt tilfældigt, om patienten får behandling med forsøgslægemidlet, et andet lægemiddel eller placebo (inaktiv behandling). Disse forsøg gennemføres så vidt muligt også blindet, således at hverken patienten eller lægen ved, hvilken behandling patienten får. Herved tilstræbes det, at vurderingen af det nye lægemiddel (forsøgslægemidlet) bliver så objektiv som muligt.

Nye lægemidler bliver af etiske årsager ikke undersøgt på gravide eller ammende kvinder, og kvinder i den fertile alder indgår enten ikke i forsøget eller kun, hvis de anvender mindst én sikker form for antikonception.

Børn indgår af etiske årsager sjældent i de første forsøg med nye lægemidler, med mindre der er tale om forsøg vedrørende behandling af en sygdom, som kun findes eller helt overvejende findes hos børn. Kliniske forsøg med børn bliver normalt først gennemført efter, at man har lavet initiale forsøg med voksne, og derved har fået en bedre viden om lægemidlets fordele og ulemper (bivirkninger).

På tidspunktet for markedsføringen af et nyt lægemiddel har man derfor som udgangspunkt kun begrænset viden om lægemidlets virkninger hos gravide, ammende og børn. Dog har man kendskab til lægemidlets virkning under graviditeten hos mindst to forskellige dyrearter og ofte også kendskab til, om lægemidlet udskilles i dyrenes modermælk. På den baggrund vil produktinformationen om nye lægemidler normalt indeholde en generel advarsel mod at bruge produkterne til gravide og ammende. Produktresumeeet vil være suppleret med oplysninger om effekten på drægtige forsøgsdyr.

En systematisk indsamling af oplysninger om forløbet af graviditeter hos kvinder, som er blevet behandlet med et lægemiddel, fx fordi der har været tvivl om, at kvinden var gravid, er vigtig i forhold til overvågningen af lægemidlets sikkerhed og vurdering af behov for ajourføring af produktinformationen. Disse oplysninger kan indgå i epidemiologiske undersøgelser og være med til at sikre ny viden om lægemidlet.

Den bedste mulighed for at skaffe mere viden om lægemidlernes sikkerhed i forhold til gravide, er en systematisk indsamling og overvågning af de bivirkninger, som optræder ved anvendelse efter markedsføringen. Dette kan være i form af registerstudier og vurdering af indberetninger om bivirkninger. Der gælder en skærpet indberetningspligt for alle nye lægemidler i de første to år efter markedsføring. Den skærpede indberetningspligt indebærer, at læger og tandlæger skal indberette alle formodede bivirkninger ved et nyt lægemiddel i denne periode. Derefter skal lægerne indberette alle formodede alvorlige eller uventede bivirkninger, jf. § 4, stk. 3 i bekendtgørelse nr. 800 af 17. august 2009 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

Internationalt samarbejde er afgørende i denne sammenhæng, da dette samarbejde giver adgang til at samle oplysninger om erfaringer fra så stort et antal brugere af lægemidlet som muligt. Herved øges chancerne for, at man på et tidligere tidspunkt ved analyser af store mængder bivirkningsdata opdager signaler om sjældne bivirkninger, der måske ikke ville være blevet opdaget med bivirkningsdata fra mindre befolkningsgrupper som fx den danske før efter længere tids brug. Ligeledes er det vigtigt at se på bivirkninger, der er indberettet om danske patienter, i forhold til de samlede internationale erfaringer. Der er normalt behov for et bredt erfaringsgrundlag og store mængder bivirkningsdata, når man skal vurdere lægemidlers sikkerhed, herunder om der er nye eller ændrede risici.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også en forpligtelse til at overvåge sikkerheden ved sit lægemiddel og rapportere om bivirkninger til myndighederne.

Indehaveren af en markedsføringstilladelse til et SSRI, der er godkendt af Lægemiddelstyrelsen, skal til styrelsen indberette alle formodede alvorlige bivirkninger set i Danmark, som virksomheden får oplysning om fra en sundhedsperson, en patient eller en pårørende, eller som indehaveren af markedsføringstilladelsen med rimelighed må formodes at have kendskab til fra videnskabelig litteratur eller sikkerhedsundersøgelser. Indberetning skal ske straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også til Lægemiddelstyrelsen indberette alle formodede alvorlige uventede bivirkninger set i et land uden for EU/EØS (tredjeland), som virksomheden får kendskab til fra en sundhedsperson, en patient eller en pårørende. Indberetning skal ske straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af oplysningerne.

Hertil kommer, at indehaveren af markedsføringstilladelsen på nærmere fastsatte tidspunkter skal aflevere periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR) til Lægemiddelstyrelsen. En PSUR skal indeholde en fortegnelse over og gennemgang af alle formodede bivirkninger registreret i den aktuelle periode på verdensplan og en videnskabelig vurdering af fordele og ulemper ved lægemidlet i form af en evaluering af sikkerhedsdata for den aktuelle periode set i relation til produktresumet og en overordnet vurdering af lægemidlets sikkerhedsprofil. Rapporten skal også indeholde en konklusion med angivelse af sikkerhedsdata, der ikke er i overensstemmelse med de hidtidige erfaringer, og forslag til eventuelle nye sikkerhedsmæssige initiativer.

Lægemiddelstyrelsen vurderer virksomhedens konklusioner og beslutter, om der skal iværksættes sikkerhedsmæssige initiativer. Denne kontrol kan fx føre til ændringer af informationen i produktresumet og indlægssedlen.

Ifølge lægemiddellovens § 14, stk. 1, kan Lægemiddelstyrelsen ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, hvis det viser, at forholdet

mellem fordele og risici ikke er gunstigt. Vurderingen af, om en ændring af dette forhold skal have konsekvenser for markedsføringstilladelsen, foretages stort set altid i et samarbejde mellem lægemiddelmyndighederne i EU-landene og EMA samt eventuelt Kommissionen.

Ovenstående gælder generelt for lægemidler, der er godkendt af Lægemiddelstyrelsen – og dermed også for SSRI. Vores viden om et lægemiddel vil afhænge af, hvor længe det har været markedsført, og hvor mange personer, der har været i behandling med lægemidlet gennem den tid.

### **3. Behandling af gravide med depression**

#### **3.1 Risiko 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 psykiatrisk sygdom. Sidstnævnte 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<sup>2</sup>.

Desuden har kvinder, som tidligere har haft en depression, en markant øget risiko for depression under en graviditet. 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.

Kvinder har også en øget risiko for depression i barselsperioden efter fødslen (fødselsdepression). En depression, der er indtrådt under graviditeten, kan fortsætte efter fødslen.

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. Sygdommen kan hos kvinden medføre dårlig ernæringstilstand, øget alkoholindtagelse, øget tobaksforbrug, anden usund levevis, selvmordsrelateret adfærd og regulære selvmordsforsøg<sup>3, 4, 5</sup>.

Dette er faktorer, der i sig selv kan true fostrets normale udvikling. Men også abnorme biologiske forhold (fx øget koncentration af binyrehormoner), som ses hos depressive patienter, er under mistanke for at kunne skade fostret. En depression, der fortsætter efter fødslen, påvirker endvidere moderens evne til at passe sit barn.

Det er vigtigt, at læger, jordmødre og andet sundhedspersonale er opmærksomme på eventuelle depressive symptomer hos gravide. Dette gælder særligt hos kvinder,



der tidligere har haft depression. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning<sup>6</sup> på området bør mulighederne for psykoterapeutisk behandling altid overvejes ved depression hos gravide. 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.

## 4. Forbrug af SSRI generelt og til gravide kvinder i Danmark

I dette afsnit er der først givet en oversigt over det samlede forbrug af SSRI i Danmark for alle patientgrupper. Herefter er der foretaget en opgørelse af forbruget for gravide.

### 4.1 Forbrug af SSRI generelt

Forbruget af SSRI har siden medicinen blev introduceret i slutningen af 1980'erne været stærkt stigende.

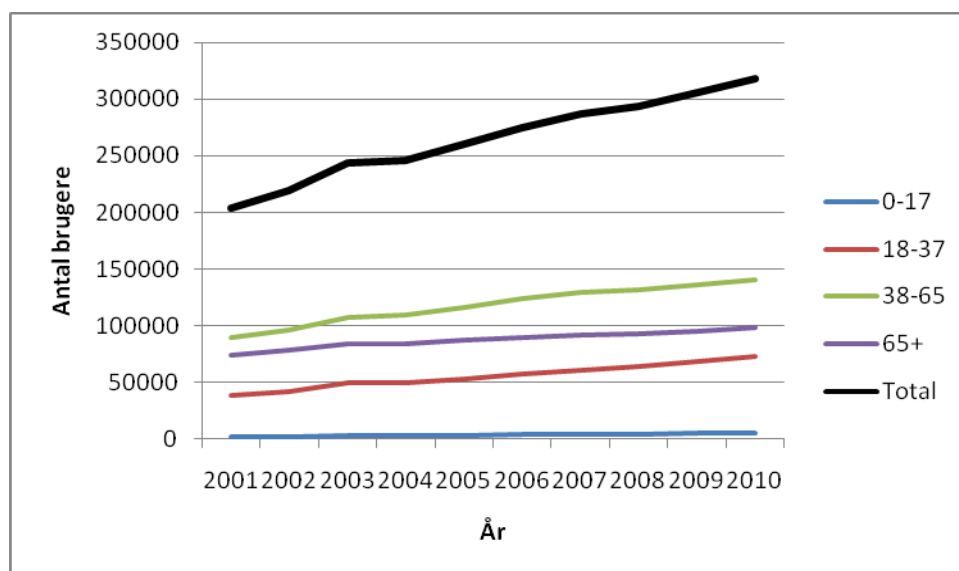
Det første markedsførte SSRI i Danmark var Fevarin® med det aktive lægemiddelstof fluvoxamin. Det blev markedsført i 1987. De efterfølgende år blev flere af de andre lægemiddelstoffer markedsført, jf. tabel 1.

**Tabel 1.** De første markedsførte præparater med deres aktive lægemiddelstof.

Præparatnavne (M = markedsføringsår)	Aktive lægemiddelstoffer
Cipramil® (M:1989) m. fl.	Citalopram
Cipralext® (M: 2002) m. fl.	Escitalopram
Fevarin® (M: 1987)	Fluvoxamin
Fontex® (M: 1988) m. fl.	Fluoxetin
Seroxat® (M: 1993) m. fl.	Paroxetin
Zoloft® (M: 1994) m. fl.	Sertralin

Siden 2001 er antallet af SSRI-brugere steget kraftigt fra ca. 200.000 til ca. 320.000 i 2010, jf. figur 1. Der er tale om en stigning på ca. 56 %. Antallet af brugere er steget inden for alle aldersgrupper. Selvom børn og unge udgør den mindste andel, har stigningen været størst hos denne gruppe fra 1.731 brugere i 2001 til 5.700 i 2010.

**Figur 1.** Antal brugere, der har indløst mindst én recept på et SSRI lægemiddel, opgjort per år for perioden 2001-2010



De seneste to år, fra 1. februar 2009 til 31. januar 2011, har 396.577 personer købt mindst ét SSRI præparat. Der er dobbelt så mange kvindelige som mandlige brugere. Aldersfordelingen for de to køn er næsten den samme.

Den aldersgruppe, hvor der er den største andel af SSRI-brugere, er kvinder over 65 år med 16,1 %.

Forbruget hos børn og unge under 18 år udgør 0,8 % af alle piger og 0,4 % af alle drenge i Danmark.

For unge kvinder i alderen 18-37 år har 9,2 % indløst mindst én recept på et SSRI-præparat.

## 4.2 Gravides brug af SSRI og andre antidepressive lægemidler mod depression

For gruppen af gravide kvinder er forbruget af SSRI også steget. Antallet af gravide kvinder, der har købt SSRI og andre antidepressiva mindst én gang i løbet af deres graviditet, fremgår af tabel 2 nedenfor.

**Tabel 2.** Gravide kvinder, der har købt antidepressiva mindst én gang i løbet af deres svangerskabslængde

År	Kun SSRI præparater	Andre anti-depressiva end SSRI	Både SSRI og andre anti-depressiva	Totalt
2007	1381	199	147	1727
2008	1506	224	138	1868
2009	1602	289	133	2024
2010	1881	380	148	2409

Gravides brug af antidepressive lægemidler følger således samme generelt stigende tendens som i resten af befolkningen. Over de seneste 4 år er der sket en stigning i forbruget af SSRI hos gravide på ca. 36 %.

Langt den største del af de gravide, der behandles med antidepressiva, behandles med SSRI. I samme periode er der samtidig også set en stigning i forbruget af andre antidepressive lægemidler til samme patientgruppe på ca. 90 %. Det drejer sig f.eks. om tricykliske antidepressiva (TCA), irreversible eller non-selektive monoaminoxidase (MAO) – hæmmere.

Det totale forbrug af antidepressive lægemidler til gravide er steget med ca. 39 % inden for de seneste 4 år.

## 5. Produktinformation om bivirkninger ved brug af SSRI under graviditet og amning

### 5.1 Generelt om produktinformation og bivirkninger

Produktinformationen omfatter det godkendte produktresumé (Summary of Product Characteristics, SPC) og den tilhørende indlægsseddel (Package Leaflet, PL).

Produktresumeeet godkendes sammen med lægemidlet på basis af den viden, der er fremlagt fra de kliniske og præ-kliniske studier af lægemidlet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for udarbejdelse af indlægssedlen, og at denne indholdsmæssigt svarer til det godkendte produktresumé. Der henvises til afsnit 11.1 nedenfor.

Som beskrevet i afsnit 2 indgår gravide kvinder af etiske årsager ikke i de kliniske studier, og information i produktinformationen afhænger derfor i særlig grad af de erfaringer, der gøres fra bivirkningsindberetninger og epidemiologiske studier efter markedsføringen.

Lægemiddelstyrelsen har foretaget en detaljeret gennemgang af alle produktresumeer for samtlige SSRI, som de ser ud per 20. juli 2011. I gennemgangen er

der sondret mellem godkendte og markedsførte lægemidler, og de lægemidler, der er godkendte, men ikke er markedsførte. For sidstnævnte gruppe af lægemidler tillader Lægemiddelstyrelsen ikke markedsføring i Danmark, før eventuelle mangler i produktresumé/indlægsseddel er afhjulpet, og produktinformationen er bragt i overensstemmelse med de øvrige præparater med samme aktive indholdsstof.

Ved gennemgang af produktinformationen har Lægemiddelstyrelsen konstateret, at flere produkters indlægssedler indeholder mangelfulde advarsler om graviditet, amning, anvendelse til børn og selvmordsrelateret adfærd. Enkelte markedsførte lægemidler mangler oplysninger i indlægssedlen om risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, hvis mødre er blevet behandlet med SSRI. Tilsvarende mangler enkelte indlægssedler oplysninger om risiko for abstinenssymptomer hos det nyfødte barn. Lægemiddelstyrelsen har iværksat et kontrolprojekt med det formål at sikre, at producenterne bringer disse forhold vedrørende indlægssedlerne i orden.

## 5.2 Graviditet

Ingen af SSRI-produkterne anbefales uforbeholdent til behandling af depression under graviditet. Produktinformationen for samtlige produkter indeholder advarsler, som angiver, at disse lægemidler kun bør anvendes, hvis fordelene for den gravide (og det ufødte barn) opvejer de potentielle utilsigtede virkninger (bivirkninger).

Disse utilsigtede virkninger er herefter nærmere beskrevet og omhandler:

- risiko for hjertemisdannelser (kun for lægemidler indeholdende fluoxetin og paroxetin)
- risiko for vedvarende forhøjet blodtryk i lunge-kredsløbet hos det nyfødte barn (*Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, PPHN*)
- risiko for abstinenssymptomer hos det nyfødte barn, hvis SSRI er blevet givet til moderen sent i graviditeten.

Som anført er det alene produkter indeholdende paroxetin (indført 2005) og fluoxetin (indført juni 2010), der indeholder oplysninger om en øget risiko for hjertemisdannelser.

For den øvrige medicin i gruppen af SSRI-præparater foreligger der ikke tilsvarende entydige og valide resultater fra epidemiologiske studier vedrørende risikoen for misdannelser. Det kan imidlertid ikke udelukkes, at de øvrige SSRI-præparater (sertralin, citalopram, escitalopram og fluvoxamin) også kan forårsage hjertemisdannelser. Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at den generelle advarsel om brugen under graviditeten er dækkende, indtil yderligere data bliver tilgængelige. Der henvises i øvrigt til afsnit 6.

For så vidt angår den konkrete vejledning til lægen i forhold til ordination af produkterne til gravide er der en vis variation produkterne imellem som beskrevet nedenfor.

Lægemidler, der indeholder citalopram og escitalopram, frarådes generelt til gravide pga. manglende erfaringer. For lægemidler, der indeholder paroxetin, er det anført, at produkterne kun bør anvendes på tvingende indikation, og lignende vejledning findes for lægemidler, der indeholder sertralin, idet der her er oplyst, at fordelene ved en evt. behandling skal veje tungere end eventuelle ulemper. For fluvoxamin fremgår det af produktresumet, at lægen skal udvise forsigtighed ved anvendelse hos gravide.

For fluoxetin er produktresuméernes ordlyd lidt modstridende, idet de ovenfor omtalte risici anføres efterfulgt af teksten: ”Fluoxetin kan anvendes under graviditet, men det tilrådes at udvise forsigtighed sent i graviditeten...”. Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering at denne tekst kan misforstås som en anbefaling af fluoxetin-holdige lægemidler frem for andre SSRI, hvorfor Lægemiddelstyrelsen vil anmode EU’s bivirkningskomite vurdere, om teksten i alle produktresumeer for lægemidler, der indeholder fluoxetin, bør revideres.

### **5.3 Amning**

Samtlige produktinformationer indeholder oplysning om, at lægemidlet kan genfindes i mindre mængder i modermælken.

Enkelte produktinformationer indeholder endvidere oplysninger om konkrete koncentrationer af SSRI i modermælken, og om at en effekt (bivirkninger) hos det diende barn er mindre sandsynlig. Efterfølgende tages på forskellig vis forbehold mod ukritisk anvendelse i ammeperioden, enten ved at opfordre til at diskutere amningen med lægen eller ved, at det i produktinformationen nævnes, at behandling af ammende kvinder kun bør finde sted, hvis lægen vurderer, at dette er absolut nødvendigt. Igen skal den ordinerende læge afveje fordele ved behandling mod de potentielle risici.

Lægemiddelstyrelsen har ved en gennemgang af produktresumeerne vedr. amning fundet, at vejledningen til lægen om anvendelse af lægemidler, der indeholder citalopram, er noget varierende produkterne imellem. Da disse produkter er godkendt via fælles Europæiske procedurer, vil Lægemiddelstyrelsen søge informationen harmoniseret ved førstkommende fælles vurdering af periodiske sikkerhedsopdateringer for indholdsstoffet.

## **6. Videnskabelig dokumentation vedrørende brug af SSRI under graviditeten**

Den viden, der opbygges om brug af SSRI under graviditet, kommer fra analyser af forskellige datakilder.

I videnskabelig sammenhæng giver metaanalyser, hvor data fra en række epidemiologiske studier samles, den bedste videnskabelige evidens. Herefter følger i rækkefølge: individuelle epidemiologiske studier (registerstudier, cohort studier eller case-control studier) og endelig spontane bivirkningsindberetninger.

Risikoen for misdannelser er størst i den første tredjedel af graviditeten (første trimester), da det er i denne periode, at de fleste organer dannes, og fokus i de fleste undersøgelser har derfor været på behandling i denne periode af graviditeten.

## **6.1 Hjertemisdannelser**

Før 2005 forelå der ingen publicerede epidemiologiske studier med signifikante bivirkningsfund med hensyn til risikoen for hjertemisdannelser i forbindelse med anvendelse af SSRI i 1. trimester af graviditeten.

Fra 2005 og frem er der offentliggjort solide studier, der giver vigtige oplysninger om problemstillingen. Der er foretaget omfattende undersøgelser af data for hhv. paroxetin og fluoxetin i EU's bivirkningskomité, og disse er beskrevet herunder.

### **6.1.1 Hjertemisdannelser og paroxetin**

#### **6.1.1.1 Epidemiologiske studier**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for paroxetin (GSK) har gennemført flere retrospektive epidemiologiske studier af medfødte misdannelser hos børn, der var født af mødre, som havde taget antidepressive lægemidler i løbet af første trimester af graviditeten.

Den første analyse fra 2005 viste en lille, men signifikant øget risiko for hjertemisdannelser hos børn, der var født af mødre, som havde fået for paroxetin i første trimester af graviditeten, set i forhold til baggrundsforekomsten. Denne analyse blev senere opdateret, og resultaterne viste fortsat en let øget risiko for hjertemisdannelser set i forhold til baggrundsforekomsten.

For de øvrige SSRI var der rapporteret om tilfælde af misdannelser, men i ingen af tilfældene var der tale om statistisk signifikante fund.

Samtidig med vurderingen af ovenstående data forelå resultaterne fra et kontrolleret studie, McElhatton et al<sup>7</sup>, som dækkede perioden 1995-2001 og inkluderende 1962 gravide kvinder, som havde taget SSRI. Endvidere forelå resultaterne fra et registerstudie, Malm et al<sup>8</sup>, som dækkede hele Finland i perioden

1996-2001 og inkluderende 1782 gravide kvinder. Ingen af disse studier bekræftede fundene fra den første analyse.

I juli 2010 publicerede Malm opdaterede data fra den finske undersøgelse<sup>9</sup>, der nu omfattede alle finske børn født i perioden 1996 – 2006, inklusiv i alt 6.976 børn født af kvinder, som havde fået recept på SSRI under graviditeten. Her blev det konkluderet, at alvorlige medfødte misdannelser ikke var signifikant hyppigere blandt børn eksponeret for SSRI under graviditeten, men at paroxetin og fluoxetin var associeret med øget risiko for hjertemisdannelser.

Endvidere forelå resultaterne af et mindre multicenterstudie, Diav-Citrin et al 2005<sup>10</sup>, som indikerede, at der var en stigning i antallet af misdannelser efter mødres indtagelse af paroxetin og fluoxetin under graviditeten. Studiet er dog for lille til, at der kan drages en sikker konklusion på baggrund af resultaterne.

Endelig forelå resultatet af et svensk registerstudie, Källén et al<sup>11</sup>. I dette studie var det muligt at sondre mellem brug af SSRI i første trimester og i resten af graviditeten. I studiet indgik alle svenske børn født i perioden fra juli 1995 til december 2003 (773.906 børn). Studiet inkluderede 5.123 kvinder, som havde taget SSRI under graviditeten. Her fandt man en lille, men statistisk signifikant øget risiko for misdannelser, især hjertemisdannelser (ventrikel og atrium septumdefekter) hos børn, hvis mødre havde taget paroxetin i 1. trimester af graviditeten. Man fandt i øvrigt ingen stigning i det totale antal misdannelser efter brug af SSRI.

#### 6.1.1.2 Metaanalyser

Der er i perioden 2007 – 2009 fremkommet flere opdaterede metaanalyser om risikoen for fosterskader ved kvinders anvendelse af SSRI under graviditeten.

Resultaterne af en analyse, der er udført i et samarbejde mellem indehaveren af markedsføringstilladelsen (GSK) og University of North Carolina, og som er indsendt til Det Europæiske Lægemiddelagentur, fremgår nedenfor.

Formålet med metaanalysen var at indsamle og vurdere alle tilgængelige, relevante epidemiologiske data vedrørende anvendelse af paroxetin i første trimester af graviditeten og medfødte misdannelser (dataindsamlingen stoppede i oktober 2007).

I denne undersøgelse konkluderede man, at der er en let øget forekomst af hjertemisdannelser og andre misdannelser hos nyfødte efter moderens brug af paroxetin i første trimester.

Den nyeste publicerede metaanalyse er fra 2010 (Udechuku et al<sup>12</sup>). Denne metaanalyse inkluderede 25 studier (metanalyser, cohort, case-control) vedrørende SSRI-præparater og risiko for misdannelser.

I metaanalysen indgår et dansk studie (Chambers<sup>13</sup>, Pedersen et al<sup>14</sup>), medens et andet dansk studie (Wogelius et al)<sup>15</sup> blev ekskluderet, fordi data ikke lå indenfor den undersøgte tidsperiode.

Der er delvist sammenfald mellem de studier, der er inkluderet i denne meta-analyse, og de studier, der er inkluderet i den ovenfor nævnte.

I metaanalysen (Udechuku et al) konkluderede forfatterne følgende:

”Alt i alt, med de studier, der indgår i denne undersøgelse, ser det ud til, at for antidepressiv medicin som gruppe og individuelt – bortset fra paroxetin – er det usandsynligt, at de er fosterskadende.”

Som det fremgår af afsnit 6.1.2.3, blev data fra studier vedrørende fluoxetin vurderet anderledes af EU's bivirkningskomité.

#### 6.1.1.3 Vurdering i EU's Bivirkningskomité – paroxetin

Paroxetin og risiko for misdannelser har været behandlet i EU's Bivirkningskomité siden september 2005.

I december 2005 blev sagen behandlet indgående i komiteen, og der blev set på alle de tilgængelige data. Bivirkningskomiteen kom frem til følgende konklusioner:

- Der er et signal med hensyn til hjertemisdannelser efter brug af paroxetin. Forskellige typer af epidemiologiske studier viser en stigning i antallet af hjertemisdannelser efter brug af paroxetin i første trimester. Stigningen er lille, og flere data er nødvendige før en endelig konklusion kan drages. Årsagssammenhæng er ukendt.
- Der er behov for et tilføje oplysninger om risikoen i produktresumeerne for paroxetin. Teksten, der blev indsat i produktresumeerne, indeholder oplysninger om, at nogle epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for misdannelser, herunder hjertemisdannelser. Mekanismen hertil er ukendt. Studiedata tyder på, at risikoen for hjertemisdannelser hos nyfødte, hvis mødre har taget paroxetin under graviditeten, er mindre end 2 ud af 100 fødsler set i forhold til en baggrundsforekomst af hjertemisdannelser blandt nyfødte på ca. 1 ud af 100 fødsler i den almindelige befolkning.
- Der er ikke tilstrækkeligt med data til at kunne sige noget sikkert omkring eventuelle forskelle i risiko mellem de forskellige SSRI produkter. For fluoxetin er der en tendens i retning af øget risiko for hjertemisdannelser i nogle studier, men der er ikke statistisk signifikans.



## 6. 1.2 Hjertemisdannelser og fluoxetin

Fra 2005 og frem er der offentliggjort undersøgelser vedrørende fluoxetin og risiko for misdannelser ved anvendelse af lægemidlet i 1. trimester af graviditeten. Egentlige konklusive undersøgelser ses først i 2009 og fremefter.

### 6.1.2.1 Epidemiologiske studier

I januar 2009 diskuterede EU-bivirkningskomite resultaterne af en epidemiologisk undersøgelse af SSRI og fluoxetin m.fl. (Diav-Citrin et al 2008)<sup>16</sup>

Konklusionen i denne undersøgelse er bl.a., at der er en let øget risiko for medfødte misdannelser efter brug af SSRI – og at det især er for fluoxetin, når det gælder alvorlige hjertemisdannelser. Forfatterne gør endvidere opmærksom på, at typen af hjertemisdannelser viser stor variation/diversitet, og at dette taler imod én fælles tilgrundliggende mekanisme, men at en sådan på den anden side ikke kan udelukkes.

### 6.1.2.2 Metaanalyse

En af indehaverne af en markedsføringstilladelse for fluoxetin (Eli-Lilly) indsendte i 2009 en metaanalyse omfattende 8 epidemiologiske studier<sup>8, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22</sup>.

Konklusionerne i denne undersøgelse var følgende:

- Alle misdannelser: Kvinder eksponeret for fluoxetin i første trimester havde ikke en signifikant øget risiko for at føde børn med misdannelser
- Hjertemisdannelser: Kvinder eksponeret for fluoxetin i første trimester havde en signifikant øget risiko for at føde børn med misdannelser.

### 6.1.2.3 Vurdering i EU's Bivirkningskomité – fluoxetin

Fluoxetin og risiko for misdannelser har været behandlet i EU's Bivirkningskomité i 2005 i forbindelse med vurderingen af samme problemstilling for paroxetin, i det omfang studierne også indeholdt data vedrørende fluoxetin. Det er dog først i 2010, at der forelå tilstrækkelige data fra studier, der indikerer, at der er en signifikant let øget risiko for misdannelser ved brug af fluoxetin, og at denne risiko ligger på niveau med risikoen for paroxetin.

I januar 2010 var der i bivirkningskomiteen enighed om, at produktinformationen for fluoxetin skulle indeholde oplysninger om den observerede forøgede risiko for hjertemisdannelser. Der var enighed om, at der i produktresuméerne for fluoxetin skulle tilføjes information om en risiko for misdannelser svarende

til den information, der tidligere var tilføjet i produktresuméerne for paroxetin, jf. afsnit 6.1.1.3.

### 6. 1.3 Hjertemisdannelser og andre SSRI'er

For den øvrige medicin i gruppen af SSRI-præparater foreligger der ikke tilsvarende entydige og valide resultater fra epidemiologiske studier vedrørende risikoen for misdannelser. Det kan imidlertid ikke udelukkes, at de øvrige SSRI-præparater (sertralin, citalopram, escitalopram og fluvoxamin) også kan forårsage hjertemisdannelser.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget enkelte indberetninger om hjertemisdannelser også ved behandling med citalopram og sertralin. For nærmere detaljer om disse indberetninger henvises til afsnit 7.

Der findes to danske studier på området, Pedersen et al<sup>23</sup> og Wogelius et al<sup>24</sup>.

Førstnævnte er et dansk registerstudie fra Aarhus Universitet, hvor der indgik 496.881 børn født mellem 1996 – 2003. Endvidere indgik data fra receptregistret og fødselsregistret samt udskrivningsdiagnoser.

Studiet viste, at børn født af kvinder, der havde taget et SSRI tidligt i graviditeten, havde en lille, men signifikant øget risiko for at blive født med hjertefejl (hjerteseptum-defekter).

Risikoen var forskellig for de forskellige typer SSRI:

Til forskel fra andre studier var det i denne undersøgelse primært citalopram og sertralin, der var forbundet med en øget risiko for hjertemisdannelser. Studiet viste også, at børn født af mødre, der havde fået udskrevet mere end en type SSRI under graviditeten, havde en fire gange øget risiko for hjertefejl (hjerteseptum-defekter).

I absolutte tal var risikoen dog stadig lav: Forekomsten af hjertefejl (hjerteseptum-defekter) var 0,5 % blandt ikke-eksponerede børn, 0,9 % blandt eksponerede børn og 2,1 % blandt børn, hvis mødre havde fået udskrevet mere end ét SSRI.

Forskerne fandt ingen statistisk signifikant øget risiko for andre typer af misdannelser ved anvendelse af SSRI under graviditeten.

Konklusionen i denne undersøgelse var, at det især er citalopram og sertralin, der synes at være forbundet med risiko for misdannelser. Denne undersøgelse adskiller sig altså fra de andre undersøgelser og det samlede risikobillede. Analysen indgår i metaanalysen nævnt ovenfor. Forfatterne konkluderede, at de modstridende fund i forskellige studier måske kan forklares med forskelle i

inklusionskriterier og i anvendte doser, samt at der er behov for studier med større populationer.

Studiet Wogelius et al. er et dansk registerstudie, der omfattede 150.000 gravide kvinder, hvoraf 1051 havde indløst recept på SSRI i perioden 30 dage før graviditet til slutningen af første trimester. Fem ud af 100 børn født af disse kvinder blev født med misdannelser, medens 4 ud af 100 børn født af kvinder i kontrolgruppen (der ikke blev behandlet med SSRI) blev født med misdannelser.

Forfatterne konkluderede, at der er en øget risiko for misdannelser generelt, men ikke for specifikke misdannelser, hos nyfødte, hvis mødre har taget SSRI i starten af graviditeten, men at det er uklart, hvorvidt der er en kausal sammenhæng, eller om forskellen skyldes faktorer forbundet med selve sygdommen (depression).

Lægemiddelstyrelsen har iværksat en undersøgelse med henblik på yderligere at belyse sammenhængen mellem anvendelsen af SSRI under graviditet og risikoen for misdannelser af fostret. Undersøgelsen er tilrettelagt som en dansk registerundersøgelse, hvor der vil ske en samkøring af data fra Landspatientregisteret og Lægemiddelstatistikregisteret. Denne undersøgelse vil inkludere gravide frem til 2010 og således tage højde for det øgede forbrug af SSRI i de senere år.

## 6.2 SSRI behandling og øget tryk i lungekredsløbet hos nyfødte

Den mulige risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte børn af mødre, som har været i behandling med SSRI-præparater under graviditeten, blev første gang beskrevet i litteraturen i 2006<sup>25</sup>, men evidensen for årsagssammenhæng var på daværende tidspunkt meget sparsom.

På grundlag af nye epidemiologiske studier<sup>26, 27, 28</sup>, som i 2010 blev vurderet af EU's Bivirkningskomité, konkluderede komiteen, at gravides brug af SSRI-præparater medfører en øget risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, og komiteen besluttede, at der skulle indarbejdes en advarsel om denne risiko i alle produktresuméerne.

Risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet efter brug af SSRI-præparater anslås at være ca. 5 tilfælde pr. 1000 fødsler. Det skal sammenholdes med, at risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet for alle nyfødte børn er 1-2 tilfælde pr. 1000 fødsler.

## 6.3 Nyeste internationale konklusioner om SSRI og graviditet

En litteratursøgning udført den 7. juli 2011 i PubMed databasen viste 10 relevante reviewartikler fra 2009 og fremefter vedrørende risici ved brug af SSRI under graviditet<sup>29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 og 38</sup>.

I de gennemgåede artikler konkluderes det generelt, at der ikke er afgørende beviser for øget risiko for misdannelser hos fostre efter moderens brug af SSRI, men at anvendelse af paroxetin – og muligvis fluoxetin – tidligt i graviditeten kan være forbundet med en lille forøget risiko for kardiovaskulære misdannelser.

Det konkluderes også, at perinatale (tiden umiddelbart efter fødslen) bivirkninger ved SSRI, herunder åndedrætsbesvær og neonatale tilpasningsproblemer, er almindeligt forekommende hos udsatte spædbørn, og at en øget risiko for persisterende pulmonal hypertension (PPHN, forhøjet tryk i lungekredsløbet) hos nyfødte er blevet observeret.

Den mistænkte øgede risiko for præmatur fødsel, lav fødselsvægt eller for lav gestationsalder er ikke blevet bekræftet i studierne, og det er ikke klart i hvilket omfang de bivirkninger, der er set i nogle undersøgelser, kan henføres til lægemidlet eller er relateret til moderens underliggende sygdom og andre mulige årsager, herunder livsstilsrelaterede årsager.

Endelig understreger flere forfattere, at de potentielle risici ved at anvende SSRI til behandling af depression hos gravide skal afvejes i forhold til de risici, der er ved ubehandlede depressioner.

Disse artikler bekræfter megen af den viden, som vi har om SSRI og graviditet på nuværende tidspunkt.

## 6.4 Nye diskussioner af mulige risici ved SSRI i forbindelse med graviditet

### 6.4.1 Autisme

En nylig undersøgelse, der er offentliggjort i Archives of General Psychiatry i juli 2011<sup>39</sup>, har rejst mistanke om en øget risiko for autisme hos barnet efter moderens brug af SSRI under graviditeten.

Det kan ikke på baggrund af studiet konkluderes, hvorvidt der er tale om en reel sammenhæng med medicinen. Dette kræver yderligere dokumentation fra større studier at underbygge data. Lægemiddelstyrelsen følger nøje denne problemstilling.

### 6.4.2 Nedsat sædkvalitet hos mænd

På baggrund af enkelte publikationer har det på det seneste været diskuteret, hvorvidt brug af SSRI hos mænd kan forårsage nedsat sædkvalitet. Firmaet, der markedsfører Seroxat (paroxetin), tog initiativ til at få tilføjet en tekst herom i deres produktinformation. Det medførte, at der i produktresuméets afsnit 4.6 er indsat information om, at kliniske studier har vist, at SSRI'er (herunder paroxetin) mu-

ligvis kan påvirke sædkvaliteten, og at denne påvirkning synes at være reversibel ved seponering af behandlingen. Det fremgår også af produktresumeeet, at påvirkning af fertilitet ikke er undersøgt i disse studier, men hos nogle mænd kan ændringer i sædkvaliteten påvirke fertiliteten.

Efterfølgende er det blevet diskuteret, hvorvidt der er belæg for at tilføje dette som en generel klasseeffekt ved SSRI behandling. Konklusionerne fra de seneste diskussioner i EU's bivirkningskomite har været, at de kliniske data ikke peger på en sammenhæng mellem SSRI og nedsat fertilitet hos mænd.

Rejsningsbesvær og manglende seksuallyst er velkendte bivirkninger ved behandling med SSRI.

## 7. SSRI og indberettede formodede bivirkninger

Lægemiddelstyrelsen har siden SSRI'erne blev markedsført i Danmark modtaget indberetninger om formodede bivirkninger. Dette afsnit indeholder en kort gennemgang vedrørende modtagne i indberetninger frem til den 13. juni 2011.

### 7.1 Indberettede formodede bivirkninger generelt

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 1767 danske indberetninger om formodede bivirkninger fra alle patientgrupper. 564 af disse indberetninger er kategoriseret som alvorlige.

Ved en alvorlig bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt at et lægemiddel til mennesker, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade, jf. § 3, stk. 3, i bekendtgørelse nr. 800 af 17. august 2009 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. og § 2, stk. 3, i bekendtgørelse nr. 1238 af 12. december 2005 om bivirkningsovervågning af lægemidler.

En indberetning kan indeholde oplysninger om flere formodede, herunder alvorlige, bivirkninger. En oversigt over alle indberettede formodede bivirkninger kan ses i bilag 1.

En indberetning om en formodet bivirkning ved et lægemiddel er ikke ensbetydende med, at der er påvist en årsagssammenhæng mellem lægemidlet og den indtrådte skade.

De hyppigst indberettede bivirkninger vedrørende SSRI er primært symptomer fra nervesystemet, herunder hovedpine, svimmelhed, føleforstyrrelser og kramper, og psykiske symptomer som angst, konfusion, rastløshed og selv-mordstanker. Symptomer fra mavetarmkanalen som diaré, kvalme og opkast-

ning, generelle symptomer og reaktioner som træthed og utilpashed samt symptomer fra huden som udslæt, kløe og øget svedproduktion er også hyppige formodede bivirkninger, der er indberettet til Lægemiddelstyrelsen. Disse bivirkninger er velkendte og beskrevet i produktresuméerne.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 42 indberetninger om dødsfald hos patienter, som var i behandling med SSRI. Indberetningerne er modtaget i perioden 1988 til 2011.

Fire af indberetningerne omhandler spædbørn, hvor moderen har været i behandling med SSRI under graviditeten. Disse indberetninger er nærmere beskrevet i afsnit 7.2.1.

I 5 af indberetningerne er det beskrevet, at patienterne begik selvmord, og i 6 indberetninger er der tale om forgiftning eller overdosering. Problemstillingen vedrørende selvmord er beskrevet i afsnit 10.1.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 4 indberetninger, hvor det er oplyst, at patienterne er døde af en blodprop i hjertet. Blodprop i hjertet er ikke en kendt bivirkning ved SSRI. I 3 af de 4 tilfælde er der tale om patienter med andre risikofaktorer i form af forhøjet blodtryk, tidligere bypass-operation og diabetes.

De øvrige indberetninger indeholder generelt begrænset information om årsagen til patienternes dødsfald. I nogle tilfælde er der oplysninger om andre mulige årsager. Det drejer sig om tilfælde, hvor der er faktorer som anden medicin, høj alder, overvægt eller alkoholmisbrug, der kan have været medvirkende dødsårsag. I et par tilfælde har lægen indberettet, at patienterne er faldet og døde heraf. Der var tale om ældre patienter, som var i behandling med SSRI.

I den forbindelse skal det nævnes, at mange års indtagelse af forskellige typer medicin, interaktioner og svækket helbred som følge af alder og livsstil kan have været medvirkende årsag til dødsfald.

## 7.2 Indberettede formodede bivirkninger hos fostre og spædbørn efter moderens brug af SSRI

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 74 danske indberetninger om formodede bivirkninger om dødsfald eller alvorlige bivirkninger hos fostre og spædbørn efter moderens brug af SSRI. De 74 indberetninger indeholder 137 formodede bivirkninger, der er nærmere beskrevet bilag 2.

Af de 74 indberetninger er der 4 indberetninger om dødsfald hos spædbørn, 56 indberetninger om andre alvorlige bivirkninger hos børn og 14 indberetninger om aborter eller fosterdød.

### 7.2.1 Indberetninger om dødsfald hos spædbørn

Der er som nævnt indberettet fire tilfælde af spædbarnsdød, hvor moderen under graviditeten har været i behandling med SSRI.

To af dødsfaldene er set i forbindelse med moderens behandling med fluoxetin. I det ene tilfælde, som er indberettet til Lægemiddelstyrelsen i 2006, døde barnet ti timer efter fødslen. Ifølge obduktionserklæringen skyldtes dødsfaldet hjertelungesvigt med lungeødem og blødning. Der var ingen misdannelser, men der var mistanke om forhøjet tryk i lungekredsløbet (persisterende pulmonal hypertension, PPHN).

I det andet tilfælde, som blev indberettet til Lægemiddelstyrelsen 2009, døde barnet 11 dage efter fødslen. Barnet var i øvrigt født for tidligt. Det fremgår af sygehistorien, at der var mistanke om, at barnet havde abstinenser som følge af moderens brug af fluoxetin. Ifølge obduktionserklæringen var den formodede dødsårsag forstyrrelse i hjernefunktionen eller kredsløb som følge af påvirkning med fluoxetin hos barnet, hvis hjerne endnu ikke var fuldt modnet og havde mindre følger efter iltmangel på grund af den for tidlige fødsel.

Herudover er der indberettet to tilfælde af dødsfald hos nyfødte, hvor moderen under graviditeten har været i behandling med henholdsvis paroxetin og citalopram. I det ene tilfælde, der blev indberettet i 2003, er der tale om et dødsfald hos et ikke levedygtigt barn født med en særlig type dværgvækst (thanatofor dysplasi), og i det andet tilfælde, som blev indberettet i 1998, er der tale om spædbarnsdød på grund af hjertemisdannelse.

### **7.2.2 Indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger hos børn**

Der er indberettet 56 tilfælde af formodede alvorlige bivirkninger, herunder misdannelser, hos børn, hvis mødre har været i behandling med SSRI.

Den hyppigst indberettede medfødte misdannelse er hjertemisdannelse. Lægemiddelstyrelsen har modtaget 11 danske indberetninger, hvor et barn eller foster havde en hjertemisdannelse. Der er nærmere redegjort herfor i afsnit 7.2.4.

Enkelte kromosomdefekter samt symptomer fra nervesystemet som kramper og rystelser hos den nyfødte og forøget eller for lav muskelspænding er ligeledes beskrevet i nogle af indberetningerne.

Lægemiddelstyrelsen har derudover modtaget indberetninger om seponeringsyndrom og abstinenssymptomer hos nyfødte.

Der er også modtaget nogle få indberetninger om symptomer hos ældre børn med formodet relation til moderens indtagelse af SSRI under graviditet. Her er beskrevet et tilfælde af forsinket motorisk udvikling og koncentrationsbesvær og tre tilfælde af forsinket psykomotorisk udvikling. Herudover er der modta-

get indberetninger om et tilfælde af epilepsi samt et tilfælde af autisme. Der foreligger på nuværende tidspunkt imidlertid ikke videnskabelig dokumentation for en sammenhæng mellem moderens brug af SSRI og udviklingsmæssige forstyrrelser hos ældre børn.

### **7.2.3 Indberetninger om fosterdød eller abort**

Lægemiddelstyrelsen har modtaget i alt 14 danske indberetninger om fosterdød eller abort. Størstedelen af indberetningerne omhandler spontane aborter i graviditetens første trimester.

I fire tilfælde er der tale om misdannelser hos fosteret (et tilfælde af rygmarvsbrok, et tilfælde af manglende kranie, et tilfælde af hjerne-/hjertemisdannelse og et tilfælde af en tumor hos fosteret), mens der i de øvrige registrerede tilfælde af abort/fosterdød ikke er oplysninger om misdannelser hos fosteret.

### **7.2.4 Indberetninger om hjertemisdannelser**

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 11 danske indberetninger, hvor det er beskrevet, at barnet eller fostret havde en hjertemisdannelse. Tabel 5 indeholder oplysninger om præparatnavne og hjertefejl. Septumdefekter er de hjertemisdannelser, der er indberettet hyppigst.



**Table 5.** Beskrivelse af hjertemisdannelser hos fostre og børn, som er indberettet som formodede bivirkning ved gravides brug af SSRI fra produkterne er markedsført til den 13.juni 2011.

Modtaget år	Indholdsstof	Beskrivelse af misdannelsen
1998	Citalopram	Barnet døde indenfor den første måned (neonatalt) og havde en hjertemisdannelse. Hjertemisdannelsen er ikke beskrevet nærmere.
2003	Sertralin	Barnet havde en medfødt hjertemisdannelse. Hjertemisdannelsen er ikke beskrevet nærmere.
2004	Citalopram	Barnet havde et hul i skillevæggen mellem pumpekamrene (ventrikel septumdefekt).
2007	Escitalopram	Barnet havde et hul i skillevæggen mellem højre og venstre forkamre (atrium septumdefekt).
2009	Fluoxetin	Barnet havde en valvulær pulmonal stenose (Forsnævring af hjertets lungeklap) og en atrium septumdefekt på 6-7 mm.
2010*	Fluoxetin	Sagen beskrevet i en artikel – se *. Barnet havde en septumdefekt i hjertet.
2010*	Fluoxetin	Sagen er beskrevet i en artikel – se *. Barnet havde en septumdefekt i hjertet.
2010*	Fluoxetin	Sagen er beskrevet i en artikel – se *. Barnet havde en hjertemisdannelse. Hjertemisdannelsen er ikke beskrevet nærmere.
2010*	Fluoxetin	Sagen er beskrevet i en artikel – se *. Barnet havde en hjertemisdannelse. Hjertemisdannelsen er ikke beskrevet nærmere.
2011	Sertralin	Barnet havde en atrium septumdefekt på 6-7 mm i diameter.
2011	Citalopram	Barnet havde en hjertemisdannelse, Ebsteins anomaly.
2011	Sertralin	Moderen fik en foretaget en provokeret abort i uge 15 efter en scanning viste holoprosencephali (abnorm fusion imellem frontallapper) over midtlinien samt ansigtsmisdannelser. Der er stadig tvivl om, hvorvidt fosteret havde hjertemisdannelser. LMS afventer obduktionsrapporten.

- Litteraturreport, hvor cases har indgået i det tidligere beskrevne danske kohorte studie af Pedersen et al.<sup>23</sup>

### 7.3 Samlet vurdering af de indberettede bivirkninger

### 7.3.1 Hvordan vurderes indberettede bivirkninger?

Enkeltindberetninger om formodede bivirkninger kan bruges til at identificere nye signaler om mulige sikkerhedsproblemer, men de kan normalt ikke bruges til at konkludere, om der er nye eller ændrede risici forbundet med anvendelsen af et konkret lægemiddel.

De observerede formodede bivirkninger kan skyldes et tilfældigt sammentræf, dvs. symptomer, der tilfældigvis falder tidsmæssigt sammen med indtagelse af et lægemiddel. Symptomerne kan skyldes bivirkninger fra andre lægemidler, andre sygdomme, forhold i det omgivende miljø eller noget helt fjerde.

Derfor skal man være varsom med at drage konklusioner om årsagssammenhæng på baggrund af bivirkningsindberetninger, før disse har været underkastet yderligere undersøgelser. Disse kan f.eks. være epidemiologiske studier.

Enkeltindberetninger siger i almindelighed heller ikke noget om hyppigheden af en bivirkning, idet der generelt er en velkendt underrapportering, og der i nogle tilfælde kan være en stimuleret rapportering, f.eks. som følge af massiv medieomtale. Hyppigheden af en bivirkning kan fastlægges i kliniske forsøg eller i kontrollerede registerstudier, hvor man kender det totale antal inkluderede patienter og kan opgøre den andel af disse patienter, som har fået bivirkninger.

Indberetningernes vigtigste funktion er derfor at danne grundlag for opstilling af hypoteser om, hvorvidt der er en årsagssammenhæng mellem anvendelse af et bestemt lægemiddel og en indtrådt skade, samt hvordan det i givet fald kan forklares. Hypoteserne skal normalt herefter afprøves i videnskabelige undersøgelser.

### 7.3.2 Vurdering af indberettede formodede bivirkninger ved SSRI og graviditet.

Samlet set er det Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de danske indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende SSRI-præparater viser, at der er god overensstemmelse med produktinformationen.

I forbindelse med graviditet og amning bør indberetninger om abstinenssymptomer hos nyfødte, bivirkninger hos det diende barn, aborter, hjertemisdannelser og forhøjet tryk i lungerne hos nyfødte særligt fremhæves. Disse bivirkninger kommenteres særskilt nedenfor.

Risikoen for bivirkninger hos nyfødte i form af abstinenssymptomer (seponeringssyndrom og serotonin syndrom) har været kendt siden 1990'erne. I de fleste tilfælde er abstinenssymptomerne ikke alvorlige. Det kan fx være irritabilitet, grådlibilitet, problemer med at sutte og søvnproblemer. I nogle tilfælde opstår der alvorlige bivirkninger som kramper eller åndedrætsbesvær. De akti-

ve indholdsstoffer i SSRI-præparater udskilles i modermælken, og der er derfor også risiko for, at der kan opstå bivirkninger hos det diende barn. Disse bivirkninger er beskrevet i produktresuméerne og indlægssedlerne.

Formodede bivirkninger i form af spontane aborter, hjertemisdannelser og forhøjet tryk i lungerne kan være et resultat af moderens behandling med SSRI men kan også skyldes andre årsager. Det er således skader, der også kan forekomme ved graviditet hos raske kvinder, som ikke er behandlet med SSRI eller anden medicin.

Baggrundsrisikoen for spontane aborter, hjertemisdannelser og forhøjet tryk i lungerne skal tages i betragtning, når man skal vurdere forekomsten af indberettede formodede bivirkninger.

Baggrundsrisikoen for spontane aborter er generelt høj og afhænger af mange faktorer, bl.a. kvindens alder og livsstil. Det er estimeret, at omkring 20 % af alle graviditeter resulterer i spontan abort, men estimerne varierer meget.

Forekomsten af misdannelser i hjertekarsystemet blandt alle nyfødte er som nævnt anslået til ca. 1 ud af 100. Ifølge Landspatientregistret blev der i 2010 født 704 børn med hjertemisdannelser i Danmark. Lægemiddelstyrelsen har siden de første SSRI-præparater blev markedsført i slutningen 1980'erne modtaget 11 indberetninger, hvor det er beskrevet, at barnet eller fostret havde en hjertemisdannelse.

Forekomsten af forhøjet tryk i lungekredsløbet blandt alle nyfødte er som nævnt anslået til ca. 1-2 tilfælde pr. 1000 fødsler. Ifølge Landspatientregistret blev der i 2010 født 129 børn med forhøjet tryk i lungekredsløbet. Lægemiddelstyrelsen har siden de første SSRI-præparater blev markedsført modtaget 4 indberetninger om forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, hvis mødre har anvendt SSRI under graviditeten.

## 8. SSRI til børn og unge

### 8.1 Godkendelse og produktinformation om anvendelse til børn

Lægemidler, der indeholder fluoxetin, fluvoxamin og sertralin, er godkendt til behandling af børn.

Alle produktresuméerne for de øvrige SSRI-præparater indeholder oplysninger om, at produktet ikke er undersøgt til børn og/eller ikke bør anvendes til personer under 18 år. Der er tale om oplysninger i produktinformationens afsnit 4.2 (Dosering og administration) og ikke en kontraindikation.

Fluoxetin er godkendt til behandling af moderat til svær depression hos børn over 8 år og unge.

Fluvoxamin er godkendt til behandling af OCD (obsessiv-kompulsiv sygdom) hos børn over 8 år, mens sertralin er godkendt til behandling af OCD hos børn over 6 år.

Produktinformationen for samtlige SSRI-produkter (uanset om de er godkendt til børn) indeholder særlige advarsler om øget risiko for selvmordsrelateret adfærd (selvmordstanker og selvmordshandlinger) samt fjendtlig adfærd (aggression, vrede m.m.).

For produkter, der indeholder fluoxetin og paroxetin, indeholder produktresuméerne tillige et underafsnit til bivirkningsafsnittet, hvor bivirkninger hos børn beskrives særskilt.

## 8.2 Hvem udskriver recepterne til børn?

I Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 10.332 af 10. december 2007 om medicamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser, er det beskrevet, at akut medicinsk behandling af depression, vedligeholdelsesbehandling samt forebyggende behandling med antidepressiva skal iværksættes af en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri. I tilfælde af somatisk komorbiditet (anden, ikke-psykiatrisk sygdom) kan behandling med antidepressiva dog iværksættes af en pædiater (børnelæge) efter tværfaglig vurdering og efter aftale med en speciallæge på børne- og ungdomspsykiatrisk specialafdeling.

I dette afsnit er der foretaget en opgørelse over, hvem der udskriver recepterne, og hvilke produkter der udskrives.

På baggrund af oplysninger i Lægemiddelstatistikregistret er det undersøgt, hvilke typer læger, der har udskrevet den første recept til nye brugere af SSRI til børn og unge i aldersgruppen 0 – 17 år. Oplysningerne fremgår af tabel 6.

**Tabel 6.** Oversigt over, hvilken type læge der i 2010 udskrev første recept til børn og unge i aldersgruppen 0 – 17 år.

Lægetype	Aldersgruppe 0-12 år	Aldersgruppe 13-17 år
Almene læger	49 (18 %)	1596 (63 %)
Speciallæger	73 (26 %)	204 (8 %)
Hospitals-og afdelingslæger	125 (45 %)	631 (25 %)
Andre	29 (11 %)	95 (4 %)
<b>Total</b>	276 (100 %)	2526 (100 %)

I 2010 blev 2802 børn og unge sat i behandling med SSRI for første gang.

Tallene viser ikke, om en alment praktiserende læge har konsulteret en børne- og ungdomspsykiatrisk speciallæge, inden vedkommende udskrev recepten.

### 8.3 Hvilke præparater vælges til børn?

Nedenfor ses en oversigt over salget af SSRI-præparater til børn og unge fordelt på de enkelte præparater uanset hvilken sygdom, lægemidlerne er anvendt til. En bruger kan have indløst recept på flere forskellige lægemidler.

**Tablet 7.** Salg af SSRI-præparater i 2010 til børn og unge i Danmark opgjort efter antallet af patienter.

SSRI-præparat	Aldersgruppe	Antal personer
Alle	0-12 år	570
	13-17 år	5.107
Fluoxetin	0-12 år	75
	13-17 år	758
Citalopram	0-12 år	128
	13-17 år	1.795
Paroxetin	0-12 år	10
	13-17 år	106
Sertralin	0-12 år	346
	13-17 år	2.136
Fluvoxamin	0-12 år	1
	13-17 år	1
Escitalopram	0-12 år	24
	13-17 år	609

Det fremgår af tabellen, at salget af sertralin er størst. Sertralin er som nævnt godkendt til behandling af børn over 6 år med OCD. Det kan dog også konstateres, at der er et betydeligt salg af SSRI-præparater (citalopram, paroxetin og escitalopram), der ikke er godkendt til børn og unge.

### 8.4 Nye tiltag i forhold til behandling af børn

I forhold til behandling af børn med SSRI har Sundhedsstyrelsen iværksat en række tiltag med henblik på at sikre korrekt behandling af denne patientgruppe og udbrede kendskabet til behandlingsvejledningen på området. Sundhedsstyrelsen har i den anledning iværksat følgende initiativer:

- Sundhedsstyrelsen har udsendt en præcisering af, hvordan de praktiserende læger skal forholde sig ved behandling af børn.
- Sundhedsstyrelsen har understreget behovet for mere kapacitet på det børne- og ungespsykiatriske område overfor Danske Regioner (DR) og henstillet til DR, at der organiseres en rådgivningsfunktion i alle regioner.

- Sundhedsstyrelsen vil tage kontakt til Kommunernes Landsforening for at drøfte, hvorledes psykologhjælp til børn og unge med depression kan gøres mere tilgængelig for brugerne.
- Sundhedsstyrelsen har præciseret afsnittet om præparatvalg i styrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser.

Lægemiddelstyrelsen vil følge udviklingen i lægernes udskrivning af recepter på SSRI til børn, og styrelsen vil holde Sundhedsstyrelsen orienteret herom.

## 9. Effekten af SSRI ved behandling af depression

I kliniske forsøg, der danner grundlag for udstedelse af markedsføringstilladelse for antidepressiva, anvendes såkaldte "rating scales". Disse er standardiserede spørgeskemaer, som lægerne anvender til at vurdere depressionens sværhedsgrad.

De mest kendte er Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Spørgeskemaerne handler om depressionssygdommens karakteristiske symptomer, fx nedtrykthed, selvbredjdelser, søvnforstyrrelser og selvmordstanker. Når lægen har vurderet patientens besvarelse af spørgsmålene, udregner lægen en score i form af et tal med henblik på at måle effekten af behandlingen.

Patienter, som deltager i de kliniske forsøg, får vurderet depressionens sværhedsgrad før forsøgets start samt flere gange i løbet af undersøgelsesperioden, der typisk strækker sig over flere uger. Dermed bliver det muligt at observere, om patientens tilstand bedres under behandlingen.

Effekten af det antidepressive lægemiddel vurderes ved at sammenligne effekten hos de patienter, der får det pågældende lægemiddel med effekten hos patienter, der får placebo (uden aktivt lægemiddelstof) eller et andet lægemiddel.

Man kan opgøre effekten af antidepressiva på mange forskellige måder. I antidepressiva-undersøgelser fokuserer man typisk primært på ændringer i scoren beregnet ud fra de omtalte spørgeskemaer hos patienter, som er behandlet med det aktive lægemiddelstof sammenlignet med patienter, som har fået placebo. En anden, hyppigt anvendt metode til at opgøre effekten af en behandling er en såkaldt "responder-analyse".

Patienter, som har haft god effekt af behandlingen (såkaldte *respondere*), defineres som patienter, hvor scoren er faldet med 50 % eller mere, eller hvor scoren er reduceret til et tal under en vis, foruddefineret tærskelværdi (*remitters*).

Resultaterne for SSRI kan variere meget fra forsøg til forsøg. Typisk vil den aktive medicinske behandling have effekt på omkring 60 % af patienterne mod en forbedring hos ca. 40 % af patienterne, som har fået placebo. De fleste patienter vil således få det bedre under behandling med SSRI. Men for en betydelig del skyldes bedringen ikke den farmakologiske effekt af lægemidlet. Dette kaldes ofte for "placebo-effekten" og omfatter i virkeligheden flere forskellige faktorer, bl.a. det forhold at depressionssygdommen ofte bedres spontant.

Man skal behandle ca. 5 og i nogle undersøgelser op til 10 depressive patienter, før man har en patient, som er markant bedret som en følge af den biologiske aktivitet af SSRI. Dette tal, der kaldes for *Number Needed to Treat (NNT)*, skal ideelt set være så tæt på 1 som muligt.

Effekten af SSRI er dårligst ved de letteste depressioner, hvor placebo-effekten er størst. Ved moderate og svære depressioner er effekten veldokumenteret og regnes af de fleste psykiatere for at være klinisk betydningsfuld. Jo sværere depressionen er, jo vigtigere bliver de biologiske behandlingsformer, herunder farmakologisk behandling.

I forhold til godkendelsen af et SSRI er lægemidlet underlagt de samme krav som andre lægemidler. Lægemidlet skal have en dokumenteret effekt mod den relevante sygdom, og bivirkningerne skal stå i et rimeligt forhold til den gavn, patienterne får af behandlingen. Forholdet mellem fordele og risici ved lægeskal være gunstig for, at der kan udstedes en markedsføringstilladelse. I denne vurdering indgår behandlingsmuligheder, der allerede eksisterer for den pågældende sygdom.

Der er dog et forhold, som adskiller antidepressiva fra de fleste andre lægemidler. I omkring halvdelen af de forsøg, hvor man sammenligner antidepressiva med placebo, vil man ikke kunne se nogen sikker forskel mellem behandlingen med lægemidlet og placebo. Årsagen hertil har været debatteret intensivt. Man har bl.a. tilskrevet fænomenet den store placebo-effekt i depressionsforsøg. Det betyder, at mange patienter får det bedre af andre grunde end det aktive lægemiddel. Som nævnt er det en del af depressionssygdommens naturlige forløb, at den kan "gå over af sig selv".

Desuden kan omstændigheder ved forsøget, fx mere opmærksomhed og støtte fra behandlingspersonalet og bevidstheden hos patienten om at få et nyt, måske effektivt lægemiddel, bidrage til en stor placebo-effekt. Fænomenet har været kendt i mange år og ser oven i købet ud til at være mere udtalt nu end for 30 år siden. Det har voldt hovedbrud hos både forskere og lægemiddelfirmaer, fordi det gør det sværere og dyrere at udvikle nye antidepressiva, og hos myndighederne, fordi det er vanskeligere at vurdere effekten, når der er en indbygget "fejlråde" i forsøgene på ca. 50 %.

Selv om undersøgelsesinstrumentet for afprøvning af antidepressiva således ikke er optimalt, er det vigtigt, at der fortsat udvikles nye, mere effektive anti-

depressiva med færre bivirkninger, da de nuværende behandlingsmuligheder levner plads til betydelig forbedringer. Mange patienter får ikke behandlet deres depressionssygdom tilstrækkelig effektivt, og en del patienter oplever uacceptable bivirkninger.

## 10. Andre nyligt diskuterede sikkerhedsaspekter af SSRI behandling

### 10.1 Selvmordsrelateret adfærd

Forøget risiko for selvmordsrelaterede tanker og adfærd ved behandling med SSRI har været diskuteret i EU siden begyndelsen af 1990'erne på baggrund af bivirkningsindberetninger og et stigende antal publikationer om emnet. Diskussionen er kompliceret, idet selvmordstanker og – adfærd er en velkendt del af sygdomsbilledet for depression, og det derfor er svært at vurdere, om der er en sammenhæng med lægemidlet eller sygdommen.

Produktinformationen for samtlige SSRI-produkter indeholder oplysninger om, at depression er forbundet med risiko for selvdestruktiv adfærd, inkl. selvmordstanker og – handlinger.

Endvidere oplyses det i produktinformationen, at denne risiko vedbliver at være til stede, selvom den medicinske behandling begynder at virke, samt at risikoen erfaringsmæssigt er større i starten af behandlingen.

Endelig indeholder produktinformationen oplysninger om, at risikoen er større hos personer med tidligere selvdestruktiv adfærd samt hos yngre voksne (under 25 år). Produktresuméerne indeholder en opfordring til at informere patienterne og ikke mindst deres pårørende om denne risiko, ligesom behovet for at holde patienten under opsyn angives.

Produktresuméernes bivirkningsafsnit indeholder desuden specifikke oplysninger om hyppigheden af selvmordstanker og – adfærd.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 5 indberetninger om selvmord hos voksne, som var i behandling med SSRI, samt 1 indberetning om et selvmordsforsøg hos et barn, som var i behandling med SSRI. Styrelsen har ikke modtaget indberetninger om selvmord hos børn eller unge i Danmark efter indtagelse af SSRI.

### 10.2 Risiko for knoglebrud

På baggrund af et nyt epidemiologisk studie, hvor man observerede en øget risiko for knoglebrud hos ældre kvinder i SSRI behandling<sup>40</sup>, blev denne risiko diskuteret i EU's bivirkningskomite første gang i 2007.



Studierne på området er primært hos ældre patienter og den mulige mekanisme er stadig ukendt. På baggrund af yderligere studier blev det i 2010 besluttet at tilføje information om knoglebrud til produktinformationen for SSRI samt andre anti-depressiva.

## 11. Information om SSRI og risiko for bivirkninger

### 11.1 Information i indlægssedler og produktresuméer

Oplysninger om bivirkninger ved godkendte SSRI-præparater og om anvendelse under graviditet og amning fremgår af lægemidlernes produktresumé ([www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)) og af indlægssedlen ([www.indlaegssedler.dk](http://www.indlaegssedler.dk)).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for udarbejdelse af indlægssedlen. Kravene til indholdet af indlægssedlen fremgår af bekendtgørelse nr. 869 af 21. juli 2011 om mærkning m.m. af lægemidler.

Den, der bringer et lægemiddel på markedet i Danmark, skal indsende den til enhver tid gældende indlægsseddel til Lægemiddelstyrelsen, jf. lægemiddellovens § 59, stk. 1. Lægemiddelstyrelsen gør indlægssedlen offentligt tilgængelig på internettet ([www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)). Det er indehaveren af markedsføringstilladelsen, der har ansvaret for at udarbejde og opdatere indlægssedlen, så den til enhver tid indholdsmæssigt svarer til det godkendte produktresumé. Lægemiddelstyrelsen foretager stikprøvekontrol af, at virksomhederne overholder kravene til indlægssedler, herunder at indlægssedlerne er opdaterede.

Der henvises i øvrigt til indholdet af indlægssedlerne om SSRI i afsnit 5.

### 11.2 Information om SSRI på [promedicin.dk](http://promedicin.dk) og [minmedicin.dk](http://minmedicin.dk)

Promedicin.dk og minmedicin.dk indeholder også oplysninger om bivirkninger ved SSRI til sundhedspersoner og patienter. Det har imidlertid vist sig, at oplysningerne på hjemmesiderne ikke stemmer helt overens med oplysningerne vedrørende graviditet og amning i produktresuméerne for SSRI-produkterne.

Det er uheldigt, da rigtig mange læger benytter [promedicin.dk](http://promedicin.dk) som hovedopslagsværk, når de søger oplysninger om medicin.

Den faglige redaktion for [pro.medicin.dk](http://pro.medicin.dk) og [minmedicin.dk](http://minmedicin.dk), der udgives af Dansk Lægemiddel Information A/S, har oplyst, at man vil gennemgå alle teksterne på siderne om SSRI-præparaterne, således at det sikres, at disse tekster bedst muligt afspejler den aktuelle viden om præparaternes anvendelse til graviditet og ammende og samtidig er i så god overensstemmelse med produktresumé og indlægsseddel som muligt.

### 11.3 Information og advarsler om SSRI ved graviditet

Lægemiddelstyrelsen har løbende informeret om risici ved anvendelse af SSRI under graviditet. Denne information har primært været baseret på resultater af epidemiologiske studier og konklusioner i EU's bivirkningskomité.

Lægemiddelstyrelsen informerede på sin hjemmeside i november 2005 om resultaterne af et epidemiologisk studie, der havde vist en øget risiko for hjertemisdannelser hos nyfødte ved gravides anvendelse af paroxetin i starten af graviditeten. I studiet blev der konstateret hjertemisdannelser hos knap 2 % af de nyfødte. Forekomsten af hjertemisdannelser blandt alle nyfødte børn var ca. 1%. Styrelsen oplyste i den forbindelse, at resultaterne af studiet understreger, at anvendelse af paroxetin i den tidlige graviditet så vidt muligt bør undgås, og at behandling med paroxetin bør genovervejes, hvis en kvinde bliver gravid, mens hun er i behandling med lægemidlet.

Lægemiddelstyrelsen informerede endvidere i september 2005 om et andet epidemiologisk studie. Det vedrørte paroxetin og hjertemisdannelser. Institut for Rationel Farmakoterapi orienterede om risikoen for fostermisdannelser ved brugen af SSRI i sit månedsblad i juli 2006. Månedsbladet sendes til alle læger sammen med Ugeskrift for Læger, og bladet er tillige tilgængeligt via Institutets hjemmeside.

Herudover har Lægemiddelstyrelsen i sit elektroniske nyhedsbrev Nyt om Bivirkninger den 15. april 2010 informeret om risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte børn af mødre, der har været behandlet med serotonerg antidepressiv medicin, herunder SSRI-præparater. Det fremgår af artiklen, at risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte eksponeret for serotonerge (dvs. som virker via signalstoffet serotonin) antidepressiva er ca. 5 tilfælde pr. 1000 fødsler. Forekomsten af forhøjet tryk i lungekredsløbet blandt alle nyfødte børn er 1-2 ud af 1000 fødsler.

Styrelsen oplyste i den forbindelse, at læger og jordemødre bør være opmærksomme på fald i iltmætningen forårsaget af forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte af mødre, som har været i behandling med SSRI-præparater, og at man som læge bør informere gravide patienter i behandling med SSRI-præparater om straks at kontakte hospitalet, hvis der opstår symptomer på forhøjet tryk i lungekredsløbet hos deres nyfødte barn – fx hurtigere vejrtrækning og blåfarvning af huden.

I samme nummer af Nyt Om Bivirkninger har styrelsen informeret om en let forøget risiko for medfødte hjertemisdannelser ved brug af fluoxetin i graviditetens første trimester. Det fremgår af artiklen, at data fra studier indikerer, at risikoen for misdannelser i hjertekarsystemet hos nyfødte er fordoblet fra ca. 1 til ca. 2 ud af 100 nyfødte, hvor moderen har indtaget fluoxetin i første trimester.

Begge artikler i Nyt Om Bivirkninger er baseret på konklusioner fra EU's Bivirkningskomité, der har foretaget en større gennemgang af resultaterne af en

række studier vedrørende anvendelse af antidepressiv medicin. Der var i øvrigt indføjet links i artiklerne til supplerende information på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Informationen i Nyt om Bivirkninger sendes til abonnenterne og er desuden tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Lægemiddelstyrelsen har den 28. februar og 11. marts 2011 på sin hjemmeside udsendt supplerende information vedrørende dødsfald, risiko for hjertemisdannelser, forhøjet tryk i lungekredsløbet og abstinenssymptomer ved SSRI-præparater, samt information om hvordan lægen bør forholde sig ved behandling af gravide. Den konkrete anledning var, at styrelsen vurderede, at der var behov for at give supplerende oplysninger i forbindelse med medieomtale af tilfælde af alvorlige bivirkninger hos nyfødte, hvis mødre havde været i behandling med fluoxetin.

Lægemiddelstyrelsen har den 4. marts 2011 sendt et link til meddelelsen af 28. februar 2011 til Praktiserende Lægers Organisation og Dansk Psykiatrisk Selskab med henblik på videreformidling af information til deres medlemmer. Informationen er den 7. marts 2011 blevet offentliggjort på Lægeforeningens hjemmeside, og Dansk Psykiatrisk Selskab har den 14. marts 2011 meddelt Lægemiddelstyrelsen, at selskabet vil lægge et link til informationen på deres hjemmeside.

Endelig har Lægemiddelstyrelsen i meddelelserne af 28. februar 2011 og 11. marts 2011 linket til information udsendt af Institut for Rationel Farmakoterapi om anvendelse af depressionsmedicin under graviditet og risiko for bivirkninger hos nyfødte. Informationen er offentliggjort af Institut for Rationel Farmakoterapi på [www.medicinmedfornuft.dk](http://www.medicinmedfornuft.dk).

Lægemiddelstyrelsen offentliggør ikke rutinemæssigt indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger i anonymiseret form. Det skyldes bl.a., at en indberetning om en formodet bivirkning ikke er ensbetydende med, at der er påvist en årsags-sammenhæng mellem lægemidlet og den skadelige virkning. Styrelsen har som nævnt ovenfor løbende offentliggjort dokumenterede oplysninger vedrørende sikkerheden ved SSRI-præparater.

### 13. Konklusion

Behandling af depression under graviditet er kompliceret. Ubehandlet depression hos den gravide og efter fødslen er i sig selv forbundet med en række risikofaktorer for såvel det ufødte og det fødte barn.

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning på området bør mulighederne for psykoterapeutisk behandling altid overvejes ved depression hos gravide. Medicinsk behandling, herunder med SSRI, kan være nødvendig i nogle tilfælde. Det kan fx være ved svær depression eller ved stor risiko for tilbagefald af depression, hvis 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 såvel kvinden som det ufødte barn.

Den afvejning, som lægen ved ordinationen i samråd med patienten skal foretage, er ganske vanskelig. På den ene side er de risici, der er ved en ubehandlet depression, velkendte. På den anden side er risikoen for bivirkninger, der i nogle tilfælde er dokumenterede.

På nuværende tidspunkt ved vi, at gravides brug af SSRI-præparater kan medføre alvorlige bivirkninger hos fostret og nyfødte. Der er risiko for misdannelser, herunder især misdannelser af hjertekarsystemet, forhøjet tryk i lungekredsløbet og abstinenssymptomer hos barnet. I alle tre situationer er der tale om tilstande, der kan føre til dødsfald. Men vi ved også fra omfattende videnskabelige studier, at risikoen er lav.

Risiko for bivirkninger hos den nyfødte i form af seponeringssyndrom med abstinenssymptomer har været kendt siden 1990'erne. I de fleste tilfælde er abstinenssymptomerne ikke alvorlige. Det kan fx være irritabilitet, grådlabilitet, problemer med at sutte og søvnproblemer. I nogle tilfælde opstår der alvorlige bivirkninger som kramper eller åndedrætsbesvær.

De aktive indholdsstoffer i SSRI-præparater udskilles i modermælken, og der er derfor risiko for, at der kan opstå bivirkninger hos det diende barn. Det fremgår af produktresuméerne for SSRI-præparaterne, at der er risiko for abstinenssymptomer hos nyfødte, samt at der kan opstå bivirkninger hos det diende barn. Men også her er risikoen lav.

Epidemiologiske studier har vist en let forøget risiko for misdannelser i hjertekarsystemet hos nyfødte, hvis mødre har været i behandling med paroxetin og fluoxetin i starten af graviditeten (første trimester). Studierne indikerer, at ca. 2 ud af 100 nyfødte af mødre, der har været i behandling med paroxetin eller fluoxetin, har denne type misdannelser. Det skal sammenholdes med, at forekomsten af misdannelser i hjertekarsystemet blandt alle nyfødte er ca. 1 ud af 100.

Risikoen for hjertemisdannelser blev først kendt for paroxetin i 2005, og det blev efterfølgende besluttet at indarbejde oplysninger herom i produktresuméerne efter anbefaling fra EU's Bivirkningskomité. I 2010 blev det besluttet at tilføje tilsvarende oplysninger i produktresuméerne for fluoxetin. Det skete også efter anbefaling fra EU's Bivirkningskomité, der samme år havde foretaget en større gennemgang af resultaterne af en række epidemiologiske studier om anvendelse af antidepressiv medicin.

For den øvrige medicin i gruppen af SSRI-præparater foreligger der ikke tilsvarende entydige og valide resultater fra epidemiologiske studier af risikoen for misdannelser, men det kan med vores nuværende viden ikke udelukkes, at de øvrige

SSRI-præparater (sertralin, citalopram escitalopram og fluvoxamin) også kan forårsage hjertemisdannelser.

Lægemiddelstyrelsen har iværksat en registerundersøgelse af, om gravides brug af andre SSRI-præparater kan medføre risiko for misdannelser. Baggrunden er, at Lægemiddelstyrelsen har modtaget enkelte indberetninger om hjertemisdannelser hos nyfødte efter, at mødrene er blevet behandlet med citalopram og sertralin under graviditeten. Undersøgelsen tilrettelægges som en registerundersøgelse, hvor der vil ske en samkøring af Landspatientregisteret og Lægemiddelstatistikregisteret.

Epidemiologiske studier har vist, at der er øget risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte børn af mødre, der har været i behandling med SSRI. Risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte eksponeret for serotonerge antidepressiva anslås at være ca. 5 tilfælde pr. 1000 fødsler. Det skal sammenholdes med, at risikoen for forhøjet tryk i lungekredsløbet for alle nyfødte børn er 1-2 tilfælde pr. 1000 fødsler.

På grundlag af epidemiologiske studier, som i 2010 blev vurderet af EU's Bivirkningskomité, konkluderede Lægemiddelstyrelsen og lægemiddelmyndighederne i de andre EU-lande samme år, at gravides brug af SSRI-præparater medfører en øget risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte. Som følge af disse konklusioner blev det besluttet at opdatere produktresuméerne for al antidepressiv medicin med serotonerg effekt med oplysninger om denne risiko.

En undersøgelse offentliggjort i tidsskriftet "Archives of General Psychiatry" i juli 2011 har rejst en mistanke om en øget risiko for autisme hos barnet efter moderens brug af SSRI under graviditeten.

Det kan ikke på baggrund af studiet konkluderes, hvorvidt der er tale om en reel sammenhæng med medicinen. Dette kræver yderligere dokumentation fra større studier at underbygge data. Lægemiddelstyrelsen følger nøje denne problemstilling.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget én bivirkningsindberetning vedrørende autisme. Der henvises i øvrigt til afsnit 6.4.1 samt afsnit 7.

Lægemiddelstyrelsen har gennemgået produktresuméer og indlægssedler for samtlige SSRI-præparater. Produktresuméerne indeholder advarsler i relation til graviditet og amning. Selvom ordlyden er forskellig, er det grundlæggende budskab, at disse lægemidler kun bør anvendes, hvis fordelene for den gravide (og det ufødte eller diende barn) opvejer de potentielle utilsigtede bivirkninger. Enkelte markedsførte lægemidler mangler oplysninger i indlægssedlen om risiko for forhøjet tryk i lungekredsløbet hos nyfødte, hvis mødre er blevet behandlet med SSRI. Tilsvarende mangler enkelte indlægssedler oplysninger om risiko for abstinenssymptomer hos det nyfødte barn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for udarbejdelse af indlægssedlen, og at den svarer til indholdet af det godkendte produktresumé. Lægemiddelstyrelsen har iværksat et kontrolprojekt med det formål at

sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelseerne får bragt forholdene vedrørende indlægssedlerne i orden.

Lægemiddelstyrelsen vil løbende informere om eventuel ny viden vedrørende gravidets brug af SSRI.

## Bilag 1

Oversigt over alle formodede bivirkninger indberettet ved brug af SSRI. Oversigten omfatter perioden fra den første markedsføring af SSRI og frem til den 13. juni 2011.

Bivirkningerne er inddelt efter organklasse, og i alvorlige/ikke-alvorlige formodede bivirkninger.

<b>Organklasse</b>	<b>Alvorlige</b>	<b>Ikke-alvorlige</b>
Symptomer fra blod og det lymfatiske system, fx blodplademangel	9	12
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken, rytmeforstyrrelser, blodprop i hjertet (6)	46	46
Medfødte familiære og genetiske fejl, fx hjertefejl	32	8
Symptomer fra øret, lydoverfølsomhed, øresusen, svimmelhed (vertigo)	9	30
Symptomer fra det endokrine (hormon) systemet, fx udskillelse af store mængder ufortyndet urin (diabetes insipidus)	6	1
Symptomer fra øjet, fx svækket syn og lysoverfølsomhed	21	52
Symptomer fra mave-tarm-kanalen, fx diare, kvalme og opkast	136	352
Generelle symptomer og reaktioner, fx træthed, utilpashed, samt indberettede hændelser vedrørende manglende eller nedsat virkning af medicinen samt uventet virkning ved præparat substitution	140	236
Symptomer fra leveren, hepatitis og toksisk påvirkning af leveren	29	11
Symptomer fra immunsystemet, fx overfølsomheds reaktioner	2	5
Infektioner, fx pustulært udslæt	12	8
Skader og forgiftninger, fx overdosering og medicin eksponering under graviditet	58	21
Ændring i laboratoriesvar, fx vægtøgning eller tab	58	50
Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer, fx nedsat niveau er natrium i blodet og nedsat appetit	66	39
Symptomer fra muskler og led, fx muskel og ledsmerter, stivhed, kramper	46	56
God og ondartede tumorer, fx brystkræft	4	1
Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine, svimmelhed, føleforstyrrelser og kramper	278	421
Symptomer knyttet til graviditeten, fx aborter og for tidlig fødsel	32	11
Psykiske symptomer, fx angst, konfusion, rastløshed, selvmordstanker	225	319
Symptomer fra urinvejene, hyppig og ringe vandladning og ufrivillig vandladning	16	23
Symptomer fra forplantningssystemet og bryster, fx rejsning problemer (erektile dysfunktion) og mandlig brystdan-	8	60

nelse.		
Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og næseblod og hoste.	46	38
Symptomer fra huden, fx øget svedproduktion, udslæt og kløe	51	287
Sociale forhold, fx svækkelse af daglige aktiviteter	1	1
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx brug af præparatet på ikke godkendte indikationer	2	1
Symptomer fra karsystemet, fx for lavt eller for højt blodtryk	17	31
<b>Total</b>	<b>1350</b>	<b>2120</b>



## Bilag 2

Oversigt over indberettede formodede bivirkninger hos fostre og børn, hvis mødre har været i behandling med SSRI. Oversigten omfatter perioden fra den første markedsføring af SSRI og frem til den 13. juni 2011. Bivirkningerne er inddelt efter organklasse.

<b>Organklasse</b>	<b>Antal</b>
<b>Hjertesygdom</b>	<b>6</b>
Neonatal bradykardi	1
Hjerte - lunge svigt	1
Kardiovaskulær lidelse	1
Cyanose	2
Lungeklap stenose	1
<b>Medfødte, familiære og genetiske lidelser</b>	<b>33</b>
Atrium septumdefekt	3
Hjernemisdannelse	2
Carcinogen påvirkning	1
Hjerte septumdefekt	2
Cerebral parese	1
Medfødt manglende kranie hvælving	1
Medfødt anomali	4
Medfødt hjerneskade	1
Medfødt arthrogryposis Multiplex	1
Dysmorfisme	1
Ebstein's anomali	1
Medfødt hjertesygdom	5
Holoprosencephali	1
Klintefelters syndrom	1
Fod deformitet	1
Persisterende ductus arteriosus	1
Persisterende føtal cirkulation	2
Spina bifida	1
Klumpfod	1
Trisomi 21	1
Ventrikel septumdefekt	1
<b>Sygdomme i øret og labyrinten</b>	<b>1</b>
Neurosensorisk døvhed	1
<b>Generelle symptomer og reaktioner</b>	<b>15</b>
Asteni	1
Neonatal død	1
Neonatal seponeringssyndrom	11
Hypertermi	1
Irritabilitet	1
<b>Infektioner og infestationer</b>	<b>3</b>
Dacrocystitis ( stenose i trårekanalen)	1

Neonatal conjunktivitis	1
Oral candidiasis	1
<b>Undersøgelser og laboratoriesvar</b>	<b>1</b>
Hjertefrekvens nedsat	1
<b>Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer</b>	<b>5</b>
Acidose	1
Neonatal spiseforstyrrelse	3
Hypocalciæmi	1
<b>Symptomer fra muskel og skelet</b>	<b>8</b>
Fod deformitet	1
Neonatal hypertoni	2
Neonatal hypotoni	1
Fod deformitet	1
Muskelspasmer	2
Muskeltrækninger	1
<b>Maligne og benigne neoplasmer</b>	<b>1</b>
Hæmangiom	1
<b>Symptomer fra nervesystemet</b>	<b>20</b>
Autisme	1
Cerebral lidelse	1
Neonatale krampeanfald	3
Koncentrationsbesvær	1
Neonatal encefalopati	1
Neonatal dyskinesi	1
Hypertoni	1
Hypotoni	1
Lennox-Gastaut syndrom	1
Forsinket motorisk udvikling	1
Myoklonus	1
Serotonin syndrom	2
Neonatal stærk sovetrang	1
Tremor	3
Neonatal tremor	1
<b>Hændelser knyttet til graviditeten</b>	<b>20</b>
Abort	4
Missed abort	2
Spontan abort	2
Føtalt distress syndrom	1
Føtal væksthæmning	1
Intrauterin død	3
Mekonium i amnionvæsken	1
Neonatal lidelse	1
Prematurt barn	2
Prematur labour	1
Small for dates	2
<b>Psykiatriske lidelser</b>	<b>10</b>

Agitation	1
Neonatal agitation	2
Initial søvnløshed	1
Forsinket psykomotorisk udvikling	3
Rastløshed	1
Skrig	2
<b>Symptomer fra respirationsvejene</b>	<b>12</b>
Apnø	1
Neonatal asfyksi	2
Neonatal respirationssvigt	1
Blødning i lungerne	1
Forøget tryk i lungekredsløbet	1
Neonatal lungeødem	1
Unormal respiration	1
Neonatal respirationsforstyrrelse	1
Respiratorisk distress	1
Respirationssvigt	2
<b>Symptomer fra karsystemet</b>	<b>2</b>
Cirkulatorisk kollaps	1
Bleghed	1
<b>Totalt</b>	<b>137</b>

## Bilag 3

### Referencer:

---

- <sup>1</sup> Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne 2007.
- <sup>2</sup> Bennett HA et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review, *Obstet Gynecol.* 2004 Apr;103(4):698-709.
- <sup>3</sup> Bennett HA et al. Depression during Pregnancy: Overview of Clinical Factors, *Clin Drug Investig.* 2004;24(3):157-79.
- <sup>4</sup> Bonari L et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004 Nov;49(11):726-35.
- <sup>5</sup> Nancy K. et al. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Archives of General Psychiatry,* 2010;67(10):1012-1024.
- <sup>6</sup> Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne 2007.
- <sup>7</sup> McElhatton PR et. al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol.* 1996 Jul-Aug;10(4):285-94.
- <sup>8</sup> Malm et. al. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in Pregnancy, poster at the ENTIS meeting Haarlem, 3-5 september 2005. Abstract in *Reproductive Toxicology* 20 (2005) 453-491.
- <sup>9</sup> Malm et. al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol.* 2011 Jul;118(1):111-20.
- <sup>10</sup> Diav-Citrin O, Schlechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 2005; 20:459.
- <sup>11</sup> Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Apr;79(4):301-8.
- <sup>12</sup> Udechuku A et. al. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010 Nov;44(11):978-96. Review..
- <sup>13</sup> Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. *BMJ.* 2009 Sep 23;339:b3525.
- <sup>14</sup> Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009 Sep 23;339:b3569.
- <sup>15</sup> Wogelius P et. al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology.* 2006 Nov;17(6):701-4.
- <sup>16</sup> Diav-Citrin O et. al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;66(5):695-705. Epub 2008 Jul 11.
- <sup>17</sup> Einarson A et. Al. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry.* 2009 Apr;54(4):242-6.
- <sup>18</sup> Chambers CD et .al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine . *N Engl J Med* 1996; 335:1010–5.
- <sup>19</sup> Pastuszak A et.al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac) . *JAMA* 1993; 269:2246–8.

- 
- <sup>20</sup> Oberlander TF et. al. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study . *Br J Psychiatry* 2008; 192:338–43.
- <sup>21</sup> Alwan S et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects . *N Engl J Med* 2007; 356:2684–92.
- <sup>22</sup> Louik C et. al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects . *N Engl J Med* 2007; 356:2675–83.
- <sup>23</sup> Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009 Sep 23;339:b3569.
- <sup>24</sup> Wogelius P et. al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2006 Nov;17(6):701-4.
- <sup>25</sup> Chambers CD et. al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med*. 2006; 354:579-587.
- <sup>26</sup> Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2008 ; 17:801-806.
- <sup>27</sup> Andrade et .al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2009; 18: 246-252.
- <sup>28</sup> Fornaro E, Pan J, Belik J. Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1035-1040.
- <sup>29</sup> Soufia M, Aoun J, Gorsane MA, Krebs MO. SSRIs and pregnancy: a review of the literature]. *Encephale*. 2010 Dec;36(6):513-6. Epub 2010 Apr 3. Review. French.
- <sup>30</sup> Tuccori M, Montagnani S, Testi A, Ruggiero E, Mantarro S, Scollo C, Pergola A, Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Corona T, Blandizzi C. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: an update. *Postgrad Med*. 2010 Jul;122(4):49-65. Review.
- <sup>31</sup> Favrelière S, Nourrisson A, Jaafari N, Pérault Pochat MC. [Treatment of depressed pregnant women by selective serotonin reup-take inhibitors: risk for the foetus and the newborn]. *Encephale*. 2010 Jun;36 Suppl 2:D133-8. Epub 2009 Sep 19. Review. French.
- <sup>32</sup> Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Re-prod Toxicol*. 2010 Sep;30(2):249-60. Epub 2010 May 4. Review.
- <sup>33</sup> Field T. Prenatal depression and selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neurosci*. 2010 Mar;120(3):163-7. Review.
- <sup>34</sup> Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs*. 2009;23(6):493-509. Review.
- <sup>35</sup> Cantor Sackett J, Weller RA, Weller EB. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complications. *Curr Psychiatry Rep*. 2009 Jun;11(3):253-7. Review.
- <sup>36</sup> Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major mal-formations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):414-22. Epub 2009 Feb 24. Review.
- <sup>37</sup> Koren G, Boucher N. Adverse effects in neonates exposed to SSRIs and SNRI in late gestation--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009 Winter;16(1):e66-7. Epub 2009 Jan 22. Review.

---

<sup>38</sup>Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Oct;163(10):949-54.

<sup>39</sup> Croen LA et. al. Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jul 4 [Epub ahead of print].

<sup>40</sup> Diem SJ, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1240-1245.