

Graviditet og citalopram?

Sygehistorie

- Det drejer sig om en af mine patienter på 22 år, der igennem mange år har været i behandling med Akarin (Cipramil) pga. panikangst siden 2003 med rigtig god virkning. Hun har således taget sig en uddannelse og fået en kæreste, som hun overvejer at få barn med.
- Dosis 30 mg citalopram dagligt
- Hvad med graviditet og ammeperiode?



Lægemiddelstyrelsen 11 marts 2011

Bivirkningsdata om dødsfald eller alvorlige bivirkninger hos spædbørn ved brug af antidepressiv medicin (SSRI)

Den 28. februar informerede vi om tilfælde af spædbørnsdød, hvor mødre under graviditeten havde været i behandling med fluoxetin. Efterfølgende har vi foretaget en udvidet søgning i bivirkningsdata for alle antidepressive midler af typen SSRI og også alle tilfælde af aborter. Data viser yderligere to tilfælde af spædbørnsdød samt 12 indberetninger om fosterdød eller aborter.

Selv om risikoen er lille, kan der forekomme alvorlige bivirkninger hos fostret og det nyfødte barn, når gravide bliver behandlet med antidepressiv medicin af typen SSRI. Risikoen skal vurderes i forhold til den gavnlige effekt af SSRI-præparater for gravide, der lider af en alvorlig behandlingskrævende sygdom.

Data om formodede alvorlige bivirkninger hos nyfødte

Lægemiddelstyrelsen har efter den 28. februar 2011 foretaget en udvidet søgning og grundig manuel gennemgang af alle indberettede formodede bivirkninger hos moder og barn ved moderens brug af SSRI-præparater.

I Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase er der pr. 7. marts 2011 registreret i alt 54 danske indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger hos nyfødte som følge af moderens brug af antidepressiv medicin af typen SSRI under graviditeten. Heraf omhandler 22 af indberetningerne medfødte sygdomme eller misdannelser, og fire indberetninger omhandler dødsfald.

www.pro.medicin.dk

- Kan om nødvendigt anvendes.
- Der er data for flere tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning.
- En undersøgelse har antydnet en lille risiko for persisterende neonatal hypertension ved eksponering for SSRI (number needed to harm var ca. 100). Irritative seponeringssymptomer er observeret. Frekvensen og alvorligheden er omdiskuteret, men langt de fleste tilfælde er milde og selvlimiterende.

www.produktresumé.dk

- Bør ikke anvendes til gravide, da erfaringsgrundlaget for anvendelse af citalopram til gravide er utilstrækkeligt.
- Anvendelse af SSRI'ere i 3. trimester kan bevirke bl.a. neurologiske adfærdsforstyrrelser hos den nyfødte.
- I reproduktionstoksicitetsundersøgelser (segment I, II og III) er der ikke fundet tegn på føtotoxiske eller teratogene virkninger. Dog er der i forsøg med rotter påvist teratogene virkninger ved høje doser førende til maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.
- Tilfælde af abstinenssymptomer hos nyfødte børn er beskrevet efter brugen af SSRI i slutningen af graviditeten.

www.produktresumé.dk – cont.

- Nyfødte bør observeres, hvis moderen har fortsat behandlingen med Cipramil i sidste del af graviditeten. Pludselig seponering bør undgås under graviditet.
- Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte, hvis moderen har anvendt SSRI'er/SNRI'ere i sidste del af graviditeten: Åndenød, cyanose, apnø, krampeanfald, temperatursvingninger, madsningsbesvær, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, trémor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, vedvarende gråd, somnolens og søvnbesvær.
- Disse symptomer kan skyldes enten den serotonerge virkning eller abstinenssymptomer. I de fleste tilfælde begynder komplikationerne umiddelbart eller kort tid (< 24 timer) efter fødslen.



www.janusinfo.se

- Det finns 3735 barn registrerade, vilkas mödrar i början av graviditeten använt citalopram.

700-800 mödrar ska ha varit i behandling för att missbildningsfrekvensen är någonlunda pålitlig

- Totalt hade 119 av dem någon missbildningsdiagnos (3,2%), vilket t.o.m. är något lägre än väntat.

Teratogenicitet i baggrundsbefolkningen ca. 3-4%

www.janusinfo.se – cont.

- Bland de registrerade allvarigare missbildningarna fanns **ingen** speciell typ, som var överrepresenterad.



- **Overordnet konklusion:**
 - Någon påvisbar risk för missbildning vid användning av citalopram, som tillhör gruppen SSRI, tidigt i graviditeten tycks ej föreligga. Om exponering skett i tidig graviditet finns ej skäl att av denna orsak diskutera ett avbrytande av graviditeten. Användning av antidepressiva mediciner under senare delen av graviditeten bör hållas så låg som är möjligt med tanke på kvinnans behov.

Pubmed? www.ncbi.nlm.nih.gov

- Terp IM. Medical treatment of depression during pregnancy or breastfeeding. Ugeskr. Laeg. 2007
- Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. Hum Psychopharmacol. 2007.
- Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. Pharmacotherapy. 2007.

Pubmed – cont.

- Resumé:
 - Citalopram kan användes
 - Risikoen for malformationer svarer til baggrundsbefolkningens (2-4%)
 - Neonatalt seponeringssyndrom

Konklusion

- Citalopram kan anvendes
- Mulighed for seponeringssyndrom ved fødslen
- Reducér eventuelt dosis sidst i graviditeten

Mee...en - BMJ Oktober 2009

Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study

Lars Henning Pedersen, research assistant,¹ visiting scholar,² Tine Brink Henriksen, consultant,³ Mogens Vestergaard, general practitioner and associate professor,⁴ Jørn Olsen, professor and chair,² Bodil Hammer Bech, associate professor¹

Conclusion There is an increased prevalence of septal heart defects among children whose mothers were prescribed an SSRI in early pregnancy, particularly sertraline and citalopram. The largest association was found for children of women who redeemed prescriptions for more than one type of SSRI.

Så....

- Lille risiko for alvorlige bivirkninger
- Risiko for hjerte-kar misdannelser øges fra 1/100 – 2/100 ved brug i 1. trimester (fluoxetin og paroxetin)
- Risiko for PPH øges fra 1-2/1000 til 5/1000 ved brug sidst i graviditeten (SSRI generelt)
- Abstinenssymptomer er set for alle SSRI

Amning Risici og risikovurdering

- Risici
 - Bivirkninger
- Udskillelse i brystmælk?
 - Fysisk-kemiske egenskaber
 - Måling af indhold i brystmælk
- Mål for udskillelsen
 - Relativ vægtjusteret dosis
 - Baseret på koncentrationsmålinger, helst ved flere forskellige doser

Amning Relativ vægtjusteret dosis

Eksempel: Lægemiddel med RVD 2%

Mor: 70 kg	Barn: 5 kg
Mors dosis:	Barns dosis:
100 mg/dag	$\frac{100 \text{ mg/dag}}{70 \text{ kg}} \times 5 \text{ kg} \times 0,02 =$
	<u>0,14 mg/dag</u>

Lille risiko ved RVD < 5 %

Amning Risikovurdering

- **Lægemidlets metabolisme i barnet**
 - Mindre betydning end graden af passage i mælken
- Reduceret biotilgængelighed
 - Irregulær absorption
 - nedsat ventrikeltømmingshastighed
- Reduceret hepatisk metabolisme
 - P450 aktiviteten initialt reduceret til 20-35%
 - modnes i 1 modnes i løbet af 2-3 måneder
 - Glucoronidering dårligt udviklet
 - (eks lamotrigin)
- Immatur nyrefunktion

Rekommandationer på medicin.dk

- Kan anvendes
 - Farmakodynamik ok, ej evidens for skadelig virkning, RVD \leq 5 %
 - Farmakodynamik ok, evidens for fravær af skadelig virkning, RVD \leq 10 %
- Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data
 - RVD ?
 - RVD mellem 5-10 %, ikke evidens for fravær af skadelig virkning
- Må kun anvendes under særlige forudsætninger
 - Eksempelvis obs dosis
- Må ikke anvendes
 - Farmakodynamik bekymrende
 - Evidens for skadelig virkning
 - RVD > 10 %
- Ikke relevant



?

Amning og SSRI

- Fluoxetin
 - RVD ca 10%. T_{1/2} 4-6 dage – akkumuleringsrisiko. Kasuistikker på bivirkninger hos børn. Data på ca 70 børn
- Citalopram
 - RVD 1-9%. Ingen data på bivirkninger hos børn. Data ca 30
- Sertralin
 - RVD 2%. Data uden bv på ca 40 børn
- Paroxetin
 - RVD 1-3%. Data fra 50 børn, ingen bv