

Olav Spigset, professor, överläkare, avdelning för klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim, Norge
(olav.spigset@legemidler.no)

Staffan Hägg, lektor, specialist i psykiatri och klinisk farmakologi, avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping; tidigare vid psykiatri Sahlgrenska, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Nya antidepressiva läkemedel under graviditet och amning

Läkemedelskoncentration bör följas och lägsta möjliga dos ges

II Depressiva tillstånd förekommer med en frekvens på omkring 10–20 procent under graviditeten och i perioden efter förlossningen [1–4]. I de flesta fall rör det sig om tillstånd av lindrigare karaktär, där enbart stödjande insatser, eventuellt kombinerade med psykoterapeutiska interventioner, är tillräckliga. Psykoterapi vid allvarligare depressioner under dessa perioder har i vissa studier visats ha effekt [5, 6], men dokumentationen är begränsad. Elterapi är effektiv behandling vid allvarlig depression under både graviditet och post partum-period [7, 8], men inte sällan behövs farmakologisk behandling. Även ångesttillstånd och tvångssyndrom är vanliga under graviditet och post partum-period [4, 9, 10] och kräver ibland behandling med läkemedel.

De nyare antidepressiva läkemedlen, framför allt inom gruppen selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), är generellt förstahandsmedel vid både depression och ångesttillstånd [11]. Denna artikel avser att diskutera nytta–riskvärderingen under graviditet och amning vid behandling med SSRI-medlen citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertralin samt med venlafaxin. Dessutom kommer naturläkemedlet johannesört att beröras. För mirtazapin finns endast en inkonklusiv rapport beträffande två gravida kvinnor [12], medan det för escitalopram och reboxetin ännu inte finns publicerade data att tillgå.

Depression under graviditet

Depression och ångesttillstånd under graviditeten ökar risken för låg födelsevikt, prematuritet, dysmaturitet och irritabilitet hos det nyfödda barnet [13–16]. Dessa förhållanden orsakas troligen av bl a en ökad stressnivå med förhöjd sekretion av kortisol hos modern [16]. En obehandlad depression eller ångestsjukdom kan också medföra bristfälligt intag av näringsämnen med sekundär malnutrition och vikt förlust [17] och ökad användning av beroendeframkallande medel inklusive alkohol. Vid obehandlad psykisk sjukdom är rökning vanligt, också hos gravida kvinnor [17]. Ur denna synvinkel är det en paradox att många, trots ångslan för att kunna skada fostret genom att använda läkemedel, verkar ha ett mindre medvetet förhållningssätt till användning av tobak och alko-

Sammanfattat



Obehandlad depression hos gravida kvinnor kan påverka fostret negativt.

Behandling med antidepressiva läkemedel under graviditet har inte visats medföra någon ökad risk för missbildningar hos barnet. För många av de nyare antidepressiva medlen är dock dokumentationen begränsad. Studier av långtidseffekter på barnen saknas i regel.

Adaptationsstörningar förekommer hos nyfödda barn som varit exponerade för antidepressiva läkemedel under den senare delen av graviditeten.

Det finns flera goda skäl att uppmuntra även deprimerade kvinnor att amma sina barn.

För många av de nya antidepressiva läkemedlen är exponering via bröstmjolk troligen i de flesta fall försumbar. Hos enstaka barn har dock misstänkta biverkningar rapporterats. För några av medlen är dokumentationen mycket begränsad.

Innan läkemedel förskrivs till en gravid eller ammande kvinna bör en individuell nytta–riskvärdering göras, där även stor hänsyn bör tas till kvinnans egen vilja.

hol, som har dokumenterat allvarliga negativa effekter på fostret [14, 18].

Första trimestern

Första trimestern är den mest känsliga perioden för teratogena effekter av läkemedel. För nya läkemedel är det dock all-

tid svårt att få konklusiva data för om medlen verkligen är teratogena eller inte. Man kan inte med säkerhet överföra data från djurstudier till människa, och det finns, oberoende av läkemedelsanvändning, en generell risk för missbildningar på ungefär 2 procent [19]. Av statistiska skäl krävs det därför i regel minst 500–1 000 exponerade kvinnor för att man med säkerhet skall kunna visa att ett läkemedel inte medför någon klart ökad risk för missbildningar.

Under de senaste åren har det framkommit relativt mycket information vad gäller användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) under graviditet [17, 20-29]. Den övervägande delen av informationen finns för fluoxetin, för vilket det finns systematiska studier där mer än 1 000 kvinnor har följts [17, 20-27]. I dessa undersökningar har man inte kunnat påvisa någon ökad risk för missbildningar. I en av studierna har dock en något ökad risk för mindre missbildningar påvisats [20], men i denna studie var kvinnorna i fluoxetingruppen även äldre än kvinnorna i kontrollgruppen. Man kan därför inte fästa någon större vikt vid denna observation.

Dokumentationen för andra SSRI än fluoxetin är mer begränsad. För citalopram har det publicerats data för cirka 400 kvinnor som exponerats under första trimestern. Motsvarande siffror för paroxetin och sertralin är 200–300 och för fluvoxamin cirka 100. Det har inte heller påvisats någon ökad risk för missbildningar för dessa läkemedel [24-29]. Det finns sålunda inga studier som visat att det är någon skillnad mellan de olika SSRI-medlen vad gäller risk för fosterskada. Eftersom fluoxetin är det läkemedel som är bäst studerat är det detta läkemedel man med högsta grad av säkerhet tycks kunna frikänna. Om kvinnan tidigare haft god effekt av ett annat SSRI än fluoxetin kan man dock överväga att använda detta medel även under graviditeten.

Inte heller venlafaxin har associerats med ökad risk för missbildningar i en studie där 150 kvinnor exponerades under den första trimestern inkluderades [30]. För andra nya antidepressiva läkemedel har inga data publicerats. Till dess ytterligare dokumentation är tillgänglig bör man därför så långt möjligt undvika att ge dessa läkemedel till gravida kvinnor under första trimestern.

Låg födelsevikt och prematuritet

I flera studier har man visat att kvinnor som behandlats med ett antidepressivt medel föder barn med något lägre kroppsvikt jämfört med obehandlade kvinnor. I de studier där data beträffande rökning är tillgängliga har dock skillnaderna försvunnit när man kontrollerat för denna faktor [17, 19, 29]. Eftersom patienter med depression röker mer än andra är det mer troligt att den låga födelsevikten har orsakats av rökning och inte av den antidepressiva behandlingen. Som tidigare diskuterats är det också möjligt att depressionen i sig kan bidra till låg födelsevikt, t ex genom ett inadekvat intag av olika näringsämnen [13]. Dock har en nyligen publicerad studie visat att användning av höga doser fluoxetin (40–80 mg/dygn) ändå kan vara associerad med något lägre födelsevikt [24].

Det har också i enstaka studier påvisats en något ökad risk för prematuritet vid användning av antidepressiva medel [24, 25, 29]. Det är osäkert om orsaken till detta är depressionen i sig eller behandlingen med antidepressiva läkemedel. Om det skulle finnas en effekt av läkemedlen är den liten och sannolikt inte kliniskt signifikant.

Perinatala effekter

Det har publicerats en rad fallrapporter som diskuterar olika effekter hos nyfödda barn vars mödrar har använt SSRI under perioden före förlösningen. I vissa fall har man tolkat feno-

menen som abstinenssymtom. I många fall debuterar dock symtomen så kort tid efter förlösningen att barnet inte kan ha hunnit metabolisera läkemedlet i någon högre grad. Det är därför troligtvis bättre att beteckna fenomenen som adaptionsstörningar. Vanligen debuterar symtomen under de första timmarna till det första dygnet efter förlösningen. I vissa fall dröjer det dock upp mot 4–5 dygn innan symtomen debuterar. Symtomen försvinner i allmänhet gradvis under loppet av 1–2 veckor, men det kan även ta längre tid innan alla symtom helt försvunnit [24, 31-35].

De vanligaste symtomen är irritabilitet, skrikighet och sömnproblem. I mer uttalade fall ses muskulär hypotoni, bristfällig sugförmåga, takypné och andra respirationsproblem. I sällsynta fall har cyanos, framför allt när barnet ammas, ökad muskeltonus och kramper beskrivits [24, 31-35]. Eftersom det troligen rör sig om serotonerga effekter är det rimligt att anta att alla antidepressiva läkemedel som ökar nivåerna av serotonin i synapserna kan ha sådana effekter.

Symtom som irritabilitet och skrikighet har i en studie rapporterats hos 4–5 procent av barn till mödrar som använt fluoxetin under den senare delen av graviditeten [31]. I en annan liknande studie, i vilken man inkluderade långt fler av de möjliga symtomen, fann man en frekvens på 30 procent bland barn som exponerats för fluoxetin jämfört med 10 procent i kontrollpopulationen [22]. I ytterligare en studie fann man att 22 procent av barnen som exponerats för paroxetin behövde särskild behandling och övervakning som nyfödda, jämfört med 6 procent i kontrollpopulationen [34]. Andningsproblem var det vanligaste skälet till detta. Det förefaller rimligt att anta att adaptionsstörningar med allvarigare komplikationer är ovanliga, men det finns inte tillräckligt med data för att ange någon exakt frekvens.

För att reducera risken för adaptionsstörningar har det föreslagits att man avbryter behandlingen med det antidepressiva medlet cirka 2–3 veckor före beräknad förlösning. Det råder dock konsensus om att man gradvis bör minska doserna av antidepressiva läkemedel innan behandlingen avslutas, vilket tar tid [35]. Dessutom är det alltid möjligt att barnet föds före den beräknade tidpunkten för förlösningen. Det är även möjligt att barnet föds efter denna tidpunkt, vilket kan medföra att risken för återfall av grundsjukdomen hos modern ökar. Det finns inte heller några data som visar att man verkligen reducerar risken för adaptionsstörningar genom att avbryta läkemedelsbehandlingen så kort tid som 2–3 veckor före den beräknade förlösningen. Som huvudregel är det därför troligtvis bättre att fortsätta behandlingen. Eftersom det är rimligt att anta att adaptionsstörningar är ett dosberoende fenomen bör man dock alltid ge den lägsta möjliga dosen till modern.

Långtidspåverkan

Det finns endast ett fåtal studier som undersökt långtidseffekter efter exponering av SSRI under fosterstadiet. I en studie där 185 barn till kvinnor som använt SSRI-medel under graviditet följts under 2 år fann man inga hållpunkter för utvecklingsrubbingar hos barnen [25]. I ytterligare en studie följdes 55 barn till kvinnor som använt fluoxetin under graviditeten; barnen följdes fram till 7 års ålder utan att några ogynnsamma effekter på språkutveckling, beteende eller kognitiva funktioner kunde påvisas [33]. I två mindre studier följdes 11 barn som exponerats för fluoxetin [36] och 11 barn som exponerats för citalopram [37]; inga ogynnsamma effekter på den neurologiska utvecklingen under det första levnadsåret kunde påvisas.

Eftersom det är läkemedlets effekter på neurotransmittorer i hjärnan som eventuellt skulle kunna orsaka dessa effekter är det rimligt att utgå från att inte heller andra liknande an-

Tabell I. Jämförelse av utsöndringen av nya antidepressiva läkemedel i bröstmjolk. Siffrorna representerar typiska värden som rapporterats. Inga publicerade data finns för escitalopram, mirtazapin och reboxetin.

Läkemedel	Relativ dos till barnet ¹ , procent	Absolut dygnsdos till barnet ² , mg	Uppmätta plasma-koncentrationer hos barnet, nmol/l
Citalopram	3–9	0,14	<15 ^{3, 4}
Fluoxetin	Upp till 12 ⁵	0,14 ⁵	Upp till 300 ^{5, 6}
Fluvoxamin	<1–2	0,12	<15 ³
Paroxetin	1–3	0,03	<15 ³
Sertralin	<1–2	0,04	<15 ^{3, 7}
Venlafaxin	6–9 ⁸	0,50 ⁸	Upp till 120 ^{8, 9}

¹ Dos till barnet per kg kroppsvikt i procent av moderns dos per kg kroppsvikt.

² Ett ungefärligt estimat över den dygnsdos som barnet kan få i sig genom mjölken, förutsatt att modern använder en vanlig rekommenderad dos och att barnet väger 5 kg och enbart ammas.

³ Under detektionsgränsen för analysmetoden eller mycket nära denna. Koncentrationerna är sålunda långt under de koncentrationer som anses behövas för terapeutisk effekt hos vuxna.

⁴ I ett fall (där modern använde 40 mg/dygn) har en koncentration om 40 nmol/l rapporterats. Detta är i ett koncentrationsområde där farmakologiska effekter är möjliga, även om koncentrationen är lägre än vad man normalt ser vid terapeutisk användning av citalopram hos vuxna [47].

⁵ Inklusive den aktiva metaboliten norfluoxetin.

⁶ I flera fall har koncentrationer upp till 1 500 nmol/l påvisats. Detta är inom det koncentrationsområde man ser vid terapeutisk användning av fluoxetin hos vuxna [47].

⁷ I ett fall har en koncentration om 200 nmol/l uppmätts [48]. Det är dock osäkert huruvida detta värde verkligen enbart representerar påverkan via mjölken.

⁸ Inklusive den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin.

⁹ Denna koncentration är ungefär vid nedre gränsen för det koncentrationsområde man ser vid terapeutisk användning av venlafaxin hos vuxna [47].

tidepressiva läkemedel kan ge denna typ av påverkan, även om det inte har studerats. Det är dock relativt få personer som har inkluderats i studierna, och det kan därför inte uteslutas att det kan finnas en påverkan som inte har gått att upptäcka. Den samlade tillgängliga datamängden är därmed för liten för att kunna ge konklusiva svar på frågan om långtidseffekter eller påverkan på andra funktioner existerar. Om sådana effekter hade påvisats skulle det å andra sidan vara mycket svårt att särskilja om orsaken var läkemedelspåverkan under graviditeten, genetiska faktorer eller ogynnsam miljöpåverkan i spädbarns- eller småbarnsperioden.

Post partum-depression

Odiagnostiserade och inadekvat behandlade depressioner post partum kan påverka kvinnans förmåga att ta hand om barnet, och i värsta fall kan irritabilitet och aggression riktad mot barnet förekomma [38, 39]. En post partum-depression kan även hämma relationen mellan mor och barn, vilket i sin tur kan ha ogynnsamma effekter på barnets kognitiva och emotionella utveckling, framför allt vid långvariga depressionstillstånd [37, 38]. Täta kliniska uppföljningar av kvinnor med post partum-depression rekommenderas därför [40].

Amningens positiva effekter

Det finns flera skäl att uppmuntra även deprimerade kvinnor att amma sitt barn. Bröstmjolk innehåller viktiga näringsämnen samt enzymer som främjar matsmältningen [41]. Bröstmjolk skyddar även mot infektioner och allergier hos barnet [41]. Psykologiskt representerar amning en närhet och ett samspel mellan modern och barnet som även kan tänkas gagna utvecklingen av den emotionella kontakten [39].

Antidepressiva och amning

I motsats till vad som gäller under graviditeten är den mängd läkemedel som barnet får i sig vid amning i allmänhet mycket liten. Räknet per kg kroppsvikt är dosen vanligen bara någon enstaka procent av den dos modern intar per kg kroppsvikt.

II Fakta

Läkemedelsinformationscentraler i Sverige

Dessa enheter är knutna till universitetssjukhusens avdelningar för klinisk farmakologi och i olika grad samarbetande med apoteksverksamheten:

Enheten för läkemedelsinformation – Södra regionen (ELIS)
 Universitetssjukhuset
 221 85 Lund
 telefon: 046/17 19 20
 fax: 046/211 19 87
 elis.usil@skane.se

Läkemedelsinformation Väst (LIV)
 Apoteket
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset
 Box 75003
 400 36 Göteborg
 telefon: 031/342 37 37
 fax: 031/82 07 64
 lminfo.liv@apoteket.se

Läkemedelsinformationscentralen i Linköping (LILI)
 Apoteket J J Berzelius
 Universitetssjukhuset
 581 85 Linköping
 telefon: 013/22 33 23
 minicallsökare: 0740/35 92 86
 fax: 013/13 29 38
 Jourlak_Klinfarm_US@lio.se

Läkemedelsinformationscentralen Karolinska sjukhuset (KAROLINE)
 Avdelningen för klinisk farmakologi
 Karolinska Universitetssjukhuset Solna
 171 76 Stockholm
 telefon: 08/517 716 08
 fax: 08/33 13 43
 lakemedel.karoline.klinfarm@ks.se

Uppsala Läkemedelsinformationscentral (ULIC)
 Akademiska sjukhuset
 751 85 Uppsala
 telefon: 018/611 11 11
 fax: 018/51 92 37
 ULIC@lul.se

Läkemedelsinformationscentralen (DRIC)
 C1-68, Avdelningen för klinisk farmakologi
 Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
 LabMedicin
 141 86 Stockholm
 telefon: 08/585 810 70
 fax: 08/585 810 70
 dric@hs.se

Enheten för läkemedelsinformation i norr (ELINOR)
 Avdelningen för klinisk farmakologi
 Norrlands Universitetssjukhus
 901 85 Umeå
 telefon: 090/785 39 10
 fax: 090/12 04 30
 elinor.us@vll.se

vikt. Dock finns det generellt sett alltid en risk för att även doser som tycks försumbara kan ge påverkan på barnet vid långtidsbehandling, eftersom barnets metabolism är reducerad de första levnadsåren.

De nya antidepressiva medlen utsöndras i varierande grad i ➔

ANNONS

ANNONS

bröstmjolk (Tabell I) [42-49]. Det är dock osäkert huruvida dessa skillnader är kliniskt relevanta. Hos några barn har plasmakoncentrationsanalyser av det aktuella läkemedlet utförts, och nivåerna är, med några undantag, antingen under detektionsgränsen för respektive analys (som i allmänhet varierat från 1 till 15 nmol/l) eller mätbara, men mycket låga (Tabell I).

I en studie har man påvisat en långsammare viktökning hos barnen när mödrarna använder fluoxetin och ammar [50], men denna skillnad är så liten att det troligtvis inte har någon väsentlig betydelse om inte barnet redan från början har en mycket låg kroppsvikt. I litteraturen i övrigt har enstaka fall av möjliga biverkningar hos barnet rapporterats, framför allt när modern har behandlats med fluoxetin eller höga doser av citalopram [51-54]. De biverkningar som misstänkts har varit ospecifika fenomen som kolik, skrikighet, oro, dåsighet och sömnproblem, och symtomen har försvunnit snabbt efter det att kvinnan slutat amma. Risken för sådana möjliga effekter på barn som ammas bedöms vara mycket låg. I en färsk studie där förekomsten av en rad olika symptom såsom skrikighet, irritabilitet, sömnmönster, tremor, muskeltonus och sugbesvär jämfördes hos 18 barn till kvinnor som behandlades med nya antidepressiva läkemedel och 68 kontroller kunde inga skillnader mellan grupperna påvisas [55].

Även om det sålunda inte finns några övertygande data som talar för att det föreligger skillnader i frekvensen av möjliga ogynnsamma effekter mellan olika preparat, kan det ändå förefalla rimligt att inte använda fluoxetin eller citalopram i högdos som förstahandsmedel till ammande kvinnor när ny behandling skall påbörjas. Om kvinnan använt ett av dessa läkemedel under graviditeten eller tidigare med god effekt bör det dock ändå vara möjligt att fortsätta med samma läkemedel även under amningsperioden. Venlafaxin utsöndras i mängder som ger klart påvisbara koncentrationer hos barnet [46]. Även om inga ogynnsamma effekter har påvisats är de uppmätta nivåerna inom ett område som kan tänkas ge farmakologiska effekter hos barnet. För de övriga nya antidepressiva medlen finns inga publicerade data.

Det föreligger än så länge bristfälliga data avseende långtidsutvecklingen för barn som exponerats för nya antidepressiva genom bröstmjölken. I två mindre studier där barn exponerats för fluoxetin respektive citalopram under fosterstadiet och via bröstmjölken fann man inga ogynnsamma effekter på den neurologiska utvecklingen under första levnadsåret [36, 37]. För andra nya antidepressiva medel finns inga systematiska data. Som nämnts tidigare finns det emellertid mer data för barn som exponerats under graviditeten [29, 33], något som ger en större total läkemedelspåverkan än exponering genom bröstmjölken, utan att man kunnat påvisa några negativa långtidseffekter.

Johannesört

I en preliminär rapport där möjliga effekter på barnet observerades då modern under amningsperioden tog naturläkemedlet johannesört fann man en signifikant större andel misstänkta biverkningar hos barnen i johannesörtgruppen än i kontrollgruppen: 17 procent respektive <3 procent [56]. De symptom som oftast observerades var trötthet och kolik. Denna frekvens är så hög att användning av johannesört hos ammande kvinnor måste avrådas.

Praktiska rekommendationer

Innan behandling med antidepressiv medicinering påbörjas till en gravid kvinna bör en noggrann nytta-risikvärdering göras. I denna värdering bör man även ta hänsyn till att obehandlad depression hos den gravida kvinnan kan medföra ogynnsam fosterpåverkan. Moderns dos bör vara den lägsta effektiva. I andra och tredje trimestern medför fysiologiska

förändringar hos den gravida kvinnan att plasmakoncentrationen av många läkemedel sjunker. Det kan därför vara nödvändigt att öka dosen för att erhålla adekvat effekt under dessa perioder [57, 58]. För att undvika att fostret utsätts för en onödigt hög exponering eller att den gravida kvinnan får en subterapeutisk dosering kan det vara värdefullt att följa gravida med mätning av läkemedelskoncentrationen i serum och justera dosen efter resultaten från dessa mätningar.

Befintliga data tyder på att i de flesta fall uppvägs den möjliga risken för farmakologiska effekter hos det ammade barnet av de positiva effekterna av amning. Oberoende av val av läkemedel bör moderns dos vara lägsta möjliga, och det kan därför också vid amning vara värdefullt att mäta läkemedelskoncentrationen i serum hos modern. Generellt gäller att ju äldre barnet är, desto mer oproblematiskt är det att tillåta amning. I diskussionen huruvida barnet skall ammas eller inte bör hänsyn även tas till moderns uppfattning, moderns slutgiltiga beslut bör alltid stödjas oberoende av vilket alternativ som väljs.

Sjukvårdspersonal har möjlighet att vända sig till de regionala läkemedelsinformationscentralerna (Fakta 1) för att få producentoberoende, uppdaterad och jämförande information om användning av läkemedel till gravida kvinnor och kvinnor som ammar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Staffan Hägg: Inga uppgivna. Olav Spigset: Har varit medförfattare till ett av Lundbeck finansierat häfte (på norska) om användning av antidepressiva under graviditet och amning.

Referenser

- Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000;30:89-94.
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264-9.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:812-5.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-61.
- McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E, Vial T, Bellemin B, Mestriacovo P, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998;279:609-10.
- Ericson A, Källen B, Wiholm BE. Delivery outcome after use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1728-30.
- Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:417-20.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-91.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JGW, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129-32.
- Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotro-

- pic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counseling. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:44-8.
36. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:330-7.
 37. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:184-91.
 42. Spigset O, Hägg S. Excretion of psychotropic drugs into breast milk. *CNS Drugs* 1998;9:111-34.
 43. Dodd S, Buist A, Norman TR. Antidepressants and breast-feeding. *Paediatr Drugs* 2000;2:183-92.
 45. Nordeng H, Bergsholm YK, Bøhler E, Spigset O. Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:199-203.
 58. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR, McLaughlin E, Llewellyn A. Dose of selective serotonin reuptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 2000;11:51-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

This article presents a literature review on the treatment with new antidepressants during pregnancy and lactation, focusing on possible unwanted effects to the fetus and infant. Most data is available for the selective serotonin reuptake inhibitors, and particularly for fluoxetine. Some information exists for venlafaxine, whereas no published data was found for other new antidepressants such as reboxetine and mirtazapine. In general, treatment with new antidepressants during the first trimester in pregnancy has not been associated with an increased risk for congenital malformations. In contrast, symptoms such as irritability, respiratory distress and muscular hypotonia have been reported in newborns after third trimester exposure. The excretion of new antidepressants in breast milk seems in most cases to be negligible. However, suspected adverse effects have been reported in a few infants. In conclusion, existing data seems to indicate that the positive effects of maternal drug treatment and of lactation to the infant generally outweigh the risks of possible pharmacological effects. Nevertheless, before a new antidepressant is prescribed to a pregnant or lactating woman, an individual risk/benefit-assessment should always be carried out.

Olav Spigset, Staffan Hägg
Läkartidningen 2004;1176-81

Correspondence: Olav Spigset, Department of Clinical Pharmacology, St. Olavs Hospital, NO-7006 Trondheim, Norway
(olav.spigset@legemidler.no)