
SSRI-läkemedel och graviditet – är det säkra säkert?

HELI MALM

Åtminstone var tionde gravid kvinna lider av depression (1). Nästan fem procent av de blivande mödrarna i Finland använder antidepressiva i något stadium av graviditeten, och största delen av läkemedlen är selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) (2) (Figur 1). Obehandlad depression hos mamman ökar risken för användning av berusningsmedel och annat riskbeteende. Obehandlad depression kan också öka risken för graviditetskomplikationer och dessutom påverka barnets psykiska och neurokognitiva utveckling. Därför måste den praktiserande läkaren i sitt arbete väga mellan eventuella risker orsakade dels av mammans sjukdom, dels av läkemedelsbehandlingen. Den samlade erfarenheten av användning av SSRI under graviditet har inte visat på någon betydande risk för fosterskador, och nuvarande rekommendationer talar för att behandla mammans depression under graviditeten så bra som möjligt och vid behov med läkemedel (3). Den kunskapen vi har om eventuella långtidseffekter av SSRI-exposition under graviditet på barnets psykiska och neurologiska utveckling är dock motstridig. Denna översikt presenterar den nyaste litteraturen på området.

SKRIBENTEN

Heli Malm är docent i farmakologisk taratologi och specialist i gynekologi och obstetrik. Hon är verksam vid Teratologisk information på HUCS Akut. Hennes forskning har fokuserat på prenatal exponering av SSRI läkemedel och barnens psykiska hälsa i samarbete med Åbo universitet och Columbia universitet i New York.

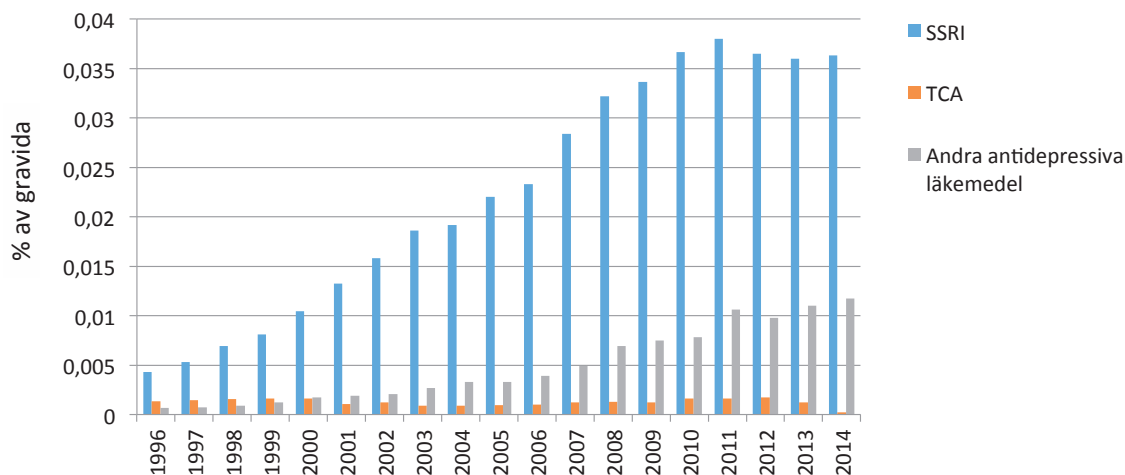
muskeltonus, irritabilitet, avvikande reflexer) än barn till icke-deprimerade mammor (4). Mammans depression kan också orsaka epigenetiska förändringar i fostret och de kan påverka regleringen av genernas funktion och på så sätt också barnets hälsa på lång sikt. Dessa verkningar är dock ännu dåligt kända. Depression under graviditeten är en uppenbar självständig riskfaktor för depression hos barnen som har större betydelse än depression efter förlossningen (6). Depression under graviditeten är dessutom en riskfaktor för postpartumdepression (4).

Depression hos mamman

Obehandlad depression hos mamman har satts i samband med nästan 40 procent större risk för prematur förlossning och nästan 50 procent större risk för låg födelsevikt och tillväxthämning jämfört med icke-deprimerade mammor (4). Man har tänkt sig att detta kan förklaras av en stressrelaterad dysreglering av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln som i sin tur orsakar förändringar i livmoderartärernas blodflöde, men man känner inte till de exakta biologiska mekanismerna. Livmoderns kortikoidreceptorer verkar också bli mera känsliga när depressionen förvärras (5). Depression hos mamman har också visats inverka på fosterrörelserna och hjärtljuden. En deprimerad mammas nyfödda barn har högre kortisolnivå och uppvisar oftare symtom (förändringar i

SSRI-läkemedlens verkningsmekanism

SSRI-läkemedlens verkningsmekanism går ut på att blockera funktionen hos serotoninets transportprotein (SERT), vilket gör att serotoninhalten i synapsklyftan stiger. Den höjda serotonininivån gör att den presynaptiska nervcellens serotoninreceptorer (5-HT 1A-receptorer) desensitiserar, vilket är en annan mekanism som upprätthåller den höga serotonininivån i synapsklyftan. Den höga serotonininivån kan också leda till att serotoninreceptorerna på det postsynaptiska cellmembranet aktiveras (7). Serotonin fungerar hos vuxna som en reglerande neurotransmittor som inverkar på känsloläge, kognition, uppmärksamhet, dygnsrytm och stressrespons. Verkningarna förklaras av att



Figur 1. Användning av antidepressiva läkemedel under graviditet i Finland, 1996–2014. Siffrorna är baserade på projektet Läkemedelsbehandling och graviditet som är ett samarbetsprojekt mellan Institutet för hälsa och välfärd (THL), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) och Folkpensionsanstalten (FPA). SSRI =selektiva serotoninåterupptagshämmare, TCA = tricykliska antidepressiva läkemedel.

serotonin kan bindas till femton olika serotoninreceptorer och av att det kan reglera andra transmittorsystem (7). SSRI-läkemedlen transporteras fritt genom placenta och halten hos det nyfödda barnet motsvarar halten hos mamman (8). Under fosterutvecklingen har serotonin en central betydelse för kroppens differentiering redan från ett tidigt fosterstadium. I det centrala nervsystemet inverkar serotonin på cellen, det vill säga på delningen, differentieringen, myeliniseringen och synapto-genesen (4, 7).

Undersökning av läkemedelsbiverkningar

Etiska faktorer begränsar möjligheterna att undersöka hur säkert ett läkemedel är under graviditet. Därför är randomiserade, kontrollerade studier sällan möjliga, och forskningskunskapen grundar sig i huvudsak på observationsstudier som inte kan säkerställa kausalitet. Likartade fynd i flera observationsstudier stöder dock möjligheten till kausalitet, särskilt om det också finns en biologisk förklaringsmodell. Fördelen med prospektiva uppföljningsstudier är att expositionen kan säkerställas, men sådana studieupplägg är besvärliga när man undersöker sällsynta utfall. De varierande forskningsmetoderna gör att evidensen för SSRI-läkemedlens inverkan på fostret och på barnets utveckling på lång sikt är motstridiga. Information som lagras i elektroniska journaler kan variera mellan

länder och forskning som baserar sig på försäkringsuppgifter kan kanske inte generaliseras till hela befolkningen. I Finland erbjuder registren inom hälso- och sjukvården och den möjlighet som personbeteckningen ger att sammanställa olika registeruppgifter en unik chans att undersöka läkemedelsexposition under graviditet samt expositionens inverkan på fostret och på barnens senare hälsotillstånd. I vårt forskningsprojekt vid Åbo universitet i samarbete med Columbiauniversitetet i New York utnyttjade vi FPA:s riksomfattande register för läkemedelsersättningar och THL:s födelse- och vårdanmälningsregistermaterial 1996–2010 (2, 9–11). Projektet finansierades av ett program vid spetsforskningsenheten NIMH Conte Center. Dessutom använde vi data om föräldrarna som fanns i Befolkningsregistret. Syftet med studierna var att klarlägga sambandet mellan användning av SSRI under graviditeten och graviditetskomplikationer och problem hos det nyfödda barnet samt att undersöka sambandet mellan SSRI-exposition under graviditeten och störningar i barnens psykiska och neurologiska utveckling under projektets gång, det vill säga i åldrarna 1–14 år. Föräldrarnas och barnens diagnoser inom den specialiserade sjukvården samlades in från vårdanmälningsregistret. I materialet, som totalt omfattade över 800 000 mamma-barnpar, fanns nästan 16 000 mammor som använde SSRI. Eftersom mammans psykiska sjukdom kan inverka på graviditeten, på det nyfödda barnet och på

Tabell I. Familjerelaterade faktorer i de tre exponeringsgrupperna angivna i procent.

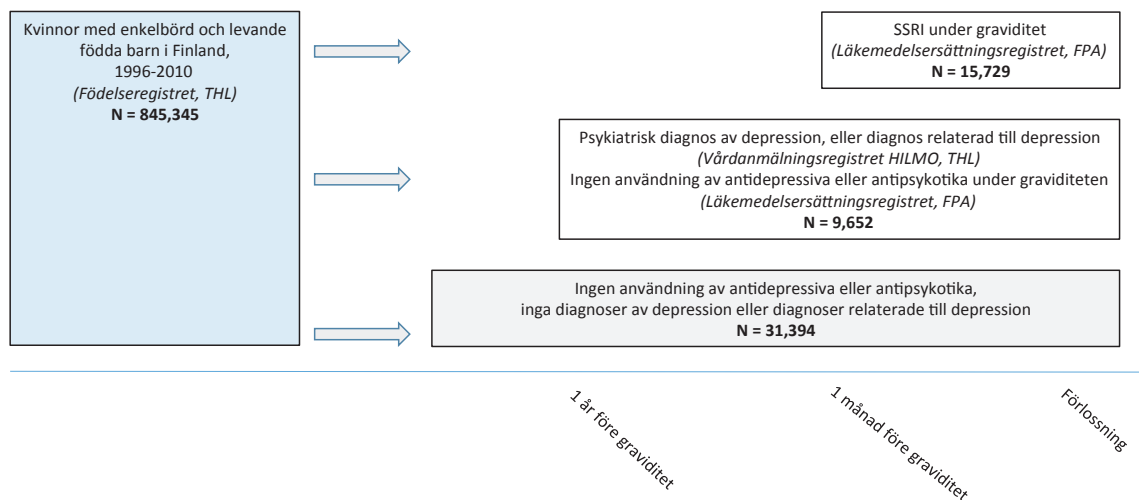
	SSRI	Psykiatrisk diagnos, inga antidepressiva	Inga antidepressiva, ingen depression
	n = 15,729	n = 9,651	n = 31,394
Modern:			
Ålder			
< 19	3,3	9,9	2,5
20-39	91,9	85,9	94,0
> 40	4,8	4,1	3,6
Bostadsort			
stad	68,0	69,5	67,8
Civilstånd			
i nuvarande eller tidigare parrelation	89,6	88,1	95,5
Socioekonomisk ställning			
högre tjänsteman	11,8	12,6	17,1
Paritet			
inga tidigare förlossningar	41,6	46,2	40,8
Rökning	29,9	29,1	12,9
Anxiolyter och sedativa läkemedel	18,7	4,4	0,5
Antiepileptika	3,2	1,7	0,4
Psykiatriska diagnoser (andra än depression och depressionsrelaterade)	22,8	26,2	2,0
Missbruk av berusningsmedel	11,5	11,4	0,8
Födelseland			
Något annat än Finland	4,5	6,1	13,6
Psykiatriska diagnoser hos pappan	21,6	23,3	9,2
Förälder avliden	2,7	2,5	0,8
Barnet:			
Prematuritet < 37veckor	5,2	6,3	4,4
Födelsevikt < 2,500 g	3,6	4,5	3,2
Neonatal specialövervakning	15,3	12,0	9,7

barnets senare utveckling, hade mammorna till barnen i kontrollgruppen en psykiatrisk diagnos relaterad till depression men de hade inte använt antidepressiva under graviditeten (Figur 2), (2, 9–11). Registren innehåller rikligt med bakgrundsinformation som kunde användas vid de statistiska analyserna för att bedöma vilken inverkan förväxlingsfaktorer hade på resultaten. Variabler som återspeglar svårighetsgraden på mammans depression eller som är nära relaterade till den är bland annat användning av andra psykofarmaka

och antiepileptika samt missbruksrelaterade diagnoser (Tabell I). Vid de noggrannare analyserna beaktades också diagnoser som tyder på självdestruktivt beteende hos mamman. Tabell I visar förekomsten av de viktigaste egenskaperna hos mammorna i de olika exponeringsgrupperna.

Missbildningar

Fostrets kropp differentieras i början av graviditeten, och graviditetsveckorna 5–10 är en



Figur 2. Forskningsmaterialet, baserat på registerdata från 1996-2010. THL = Institutet för hälsa och välfärd. Barn vars mödrar hade använt SSRI-läkemedel under graviditet jämfördes med i) barn vars mödrar hade depression eller någon annan relaterad psykiatrisk diagnos, men använde varken antidepressiva eller antipsykotika, och ii) med barn vars mödrar varken hade depression eller använde antidepressiva eller antipsykotika.

känslig period för uppkomsten av missbildningar. I och med att det har använts så varierande forskningsmetoder har det fortfarande inte gått att dra några säkra slutsatser om en eventuellt förhöjd risk för missbildningar i samband med SSRI, trots det stora antalet publicerade resultat. Enstaka studier har visat på ett reproducerbart samband mellan paroxetin och förträngning av avgången i högra hjärthalvan (subvalvulärt eller pulmonalisklaffen) samt mellan fluoxetin och kamarseptumdefekt (12,13). Serotonin fungerar som signalmolekyl redan i ett tidigt stadium av fosterutvecklingen och har visats spela en central roll vid hjärtats differentiering, inklusive avgångarnas och kamrarnas utveckling (14). Denna biologiska förklaringsmodell stöder möjligheten av ett kausalt samband, men sambandet har inte kunnat verifieras. En samnordisk studie baserad på nationella register omfattade nästan 37 000 graviditeter där mamman hade använt SSRI eller venlafaxin under graviditeten. Studien visade en något förhöjd risk för alla missbildningar och för hjärtfel jämfört med bakgrundsbefolkningen (15). Den statistiska signifikansen försvann dock när man undersökte olik exponerade syskon inom samma familj. Resultaten tyder på att resultaten påverkades av genetiska faktorer eller livsstilsfaktorer som forskningsupplägget inte kunde kontrolleras för. Inte ens i ett så här omfattande material gick det att analysera sambandet mellan enskilda läkemedel och specifika hjärtfel hos syskon i

samma familj. I vår studie, som baserar sig på finländskt registermaterial, skiljde sig inte den totala förekomsten av missbildningar hos nyfödda som exponerats under första trimestern från förekomsten hos barn som under graviditeten exponerades för mammans depression men inte för antidepressiva (standardiserad oddskvot 1,03, 95 % konfidensintervall (CI) 0,88–1,20) (9).

Graviditet

Användningen av SSRI har i flera undersökningar satts i samband med en ökad risk för prematuritet. Prematuritet är den viktigaste orsaken till neonatal dödlighet och spädbarnsdödlighet och prematuritet kan också ha skadliga effekter på den neurologiska och kognitiva utvecklingen på lång sikt. Flera studier har visat på ett samband mellan SSRI och prematuritet (16). Också för detta utfall har fynden varit motstridiga, och det har inte varit möjligt att kontrollera för inverkan av mammans sjukdom i alla studier. När mammans sjukdom eller dess svårighetsgrad har beaktats har sambandet inte längre varit statistiskt signifikant (17). I vår undersökning var risken för för tidig förlossning (graviditetsvecka 32–36) för mammor som använde SSRI 16 procent mindre ($p = 0,01$) och risken för mycket för tidig förlossning (före 32 graviditetsveckan) nästan bara hälften så stor ($p < 0,001$) som för mammor med diagnos på depression eller närbesläktade tillstånd, men som inte använde

antidepressiva under graviditeten (9). Å andra sidan hade mammor med depressionsdiagnos men ingen medicinering nästan 30 procent förhöjd risk att föda för tidigt och 50 procent förhöjd risk att föda mycket för tidigt jämfört med oexponerade kontroller (9). Stress i samband med depression påverkar hypotalamus-hypofys-binjureaxelns funktion och ökar frisättningen av kortison och vasoaktiva aminer, vilket kan leda till begynnande hypoxi hos barnet och till att förlossningen sätts igång (18). Den skyddande effekt av SSRI mot för tidig förlossning som konstaterades i vår undersökning kan således eventuellt förklaras med att läkemedlen har antidepressiv effekt så att symtomen och stressen minskar. I den grupp kvinnor som använde SSRI var förlossning med kejsarsnitt mer sällsynt, och risken för fetal tillväxthämning, låg födelsevikt, hypertoni eller blödning under förlossningen var inte högre jämfört med deprimerade mammor utan medicinering (9).

Adaptationsstörningar hos det nyfödda barnet

Adaptationsstörningar hos det nyfödda barnet och dåliga apgarpoäng är vanliga hos barn som har exponerats för SSRI under senare hälften av graviditeten. Det har länge diskuterats om symtomen beror på serotonerg överaktivering hos det nyfödda barnet (läkemedelstoxiska symtom) eller på sjunkande läkemedelshalt efter födseln (abstinenssymtom) (19, 20). Vanliga symtom hos barn som har exponerats under fosterstadiet, så som tremor, oro, förhöjd muskeltonus och ibland till och med kramper, passar in på serotonerg överaktivering. Andra vanliga symtom hos dessa nyfödda är andnings- och sugproblem. För en central serotonerg aktivering som förklaring till symtomen talar också den konstaterade omvända korrelationen mellan det nyfödda barnets serotonerga symtom och 5-hydroxyindolylacetat (5-HIAA) i navelsträngsblodet (19). 5-HIAA är serotoninets huvudmetabolit. Dess halt i centrala nervsystemet korrelerar med halten i den perifera cirkulationen och sjunker vid långvarig exposition för SSRI. När läkemedelshalten efter förlossningen snabbt sjunker efter att expositionen har upphört är också abstinenssymtom möjliga. Halveringstiden för till exempel fluoxetin är dock lång (2–3 dygn, för den aktiva huvudmetaboliten norfluoxetin 2–3 veckor), och vad beträffar fluoxetin kan de symtom som uppkommer snart efter förlossningen inte förklaras med

en snabb nedgång i läkemedelskoncentrationen (4). Den individuella farmakokinetiken, exempelvis polymorfier i enzymfamiljen CYP 450 som deltar i SSRI-läkemedlens metabolism, och farmakodynamiska skillnader, så som allelisk polymorfism i promotorområdet för genen SLC6A4 som kodar för proteinet SERT, kan påverka det nyfödda barnets risk att få symtom (4). Eftersom mammans användning av SSRI under graviditeten kan leda till en långvarigt förhöjt central serotonerg tonus hos fostret, är det inte säkert att utsättning av medicineringen i slutet av graviditeten minskar det nyfödda barnets risk att få läkemedelssymtom. Det finns därför ingen klar grund för rutinmässig utsättning (3). Risken för att nyfödda som har utsatts för SSRI efter första trimestern ska få andningssvårigheter är cirka 80 procent större och risken att det krävs behandling på övervaknings- eller intensivvårdsavdelning cirka en och en halv gång så stor som hos barn till mammor med depression men inga antidepressiva under graviditeten (9). De nyföddas problem verkar dock inte göra att utskrivningen från sjukhuset blir märkbart fördröjd (9).

Pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet är ett sällsynt (1 per 1 000 födda barn) men allvarligt tillstånd med störd lungperfusion, vilket leder till hypoxi och andningssvårigheter med dödlighet på upp till tio procent. Kända riskfaktorer är fetma, rökning och för tidig förlossning, som alla har samband med depression hos mamman. I en samnordisk registerbaserad studie orsakade SSRI under senare hälften av graviditeten dubbelt så stor risk (absolut risk 2:1000) (21), men i senare undersökningar var risken mindre (22). Pulmonell hypertoni har ansetts vara en extrem form av de andningssvårigheter som ofta är förknippade med SSRI-exposition. Den biologiska bakgrunden kan vara att SSRI-läkemedlen orsakar proliferation av de glatta muskelcellerna i lungartärens vägg. Detta verkar vara ett fenomen som särskilt har samband med exposition under fosterstadiet. I prövningar på vuxna djur har fluoxetin paradoxalt nog konstaterats ha en motsatt, gynnsam effekt på inducerad pulmonell hypertoni (23). I vår studie var fallen få och skillnaden var inte statistiskt signifikant (9).

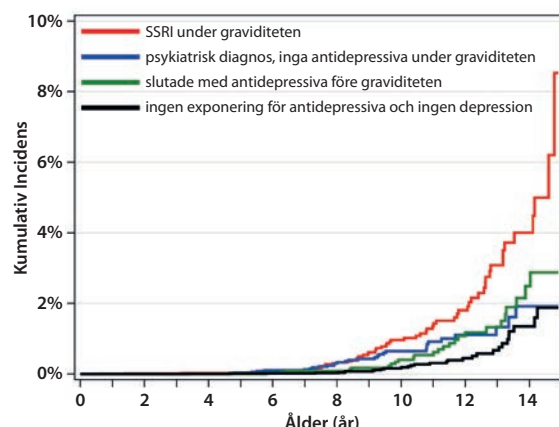
Långtidseffekter

När man undersöker SSRI-läkemedlens eventuella effekter på graviditeten och fostrets och barnets utveckling på lång sikt är

det nödvändigt att göra skillnad mellan läkemedelseffekten och inverkan av mammas sjukdom. Prematuritet och adaptationsproblem hos det nyfödda barnet kan också i sig inverka negativt på den senare utvecklingen. Eftersom serotonin har stor betydelse för utvecklingen av det centrala nervsystemet, kan förändringar i serotoninnivån potentiellt leda till långvariga och senare uppträdande effekter hos barnen.

Prövningar på möss har visat att SSRI-läkemedlen i ett känsligt utvecklingskedje (som hos människan motsvarar exposition på senare fosterstadiet) kan orsaka bestående förändringar på centrala nervsystemets mognad och funktion. Exposition för SSRI kan via hög central serotoninnivå leda till störning av serotoninsystemets mognad och paradoxalt nog till senare dämpning, som kan yttra sig som depressivt och ångestfyllt beteende vid senare ålder (24). Vid djurförsök har SSRI också orsakat autismliknande beteende. Klinisk forskning har påvisat vissa förändringar i hjärnfunktionen hos nyfödda som har exponerats för SSRI under fostertiden som inte kan förklaras med mammas depression och som pågår längre än själva adaptationsstörningen (25). Forskningsevidensen om eventuella långtidsverkningar är motstridig: i en del studier har exposition för SSRI under fosterstadiet haft samband med autism (26–28) och med aktivitets- och uppmärksamhetsstörningar (29), men sambandet har inte setts i alla studier (30, 31). Skillnaderna i forskningsmetod och hur inverkan av mammas sjukdom har beaktats förklarar antagligen de motstridiga fynden. I en studie med fallkontrollupplägg baserad på elektroniska patientjournaler konstaterades höjd risk för autism och ADHD hos barn, om mamman hade använt SSRI före men inte under graviditeten. Detta tyder på andra faktorer än medicinering i samband med mammas sjukdom (31). I en liten prospektiv uppföljningsstudie inverkar exposition för SSRI under fosterstadiet inte på barnens beteende eller intelligens fram till skolåldern (32). Vår studie är den första där sambandet mellan SSRI-användning under graviditeten och barnens risk att insjukna i depression undersöktes i en åldersgrupp, där de äldsta deltagarna var 14 år gamla. Incidensen av depression börjar stiga först vid tröskeln till puberteten, och incidensen i denna åldersgrupp har inte tidigare undersökts.

I vår undersökning kunde vi med standardiserade analyser beakta ett stort antal variabler, inklusive mammas rökning, användning av



Figur 3. Kumulativ incidens av depressionsdiagnoser hos barnen.

andra psykofarmaka och beroendeproblematik hos föräldrarna (2, 9–11). Tabell II visar de testade kovarianternas samband med olika resultatmått. Av de SSRI-exponerade barnen hade 8,2 procent konstaterats ha depression fram till 14 års ålder, medan andelen med depression i kontrollgruppen (depressionsdiagnos hos mamman men ingen medicinering) var 1,9 procent (Figur 3). Skillnaden var statistiskt signifikant (standardiserad riskkvot, adjusted hazard ratio, HR) 1,78 (95 % CI 1,12–2,82; $p = 0,02$) och skillnaden mellan grupperna kom tydligast fram i åldersgruppen 12–14 år (10). Vidare var skillnaden statistiskt signifikant vid jämförelse mellan barn som exponerats för SSRI och barn vars mammor hade använt antidepressiva endast före graviditeten (HR 1,84, 95 % CI 1,14–2,97; $p = 0,01$). Resultaten stöder de resultat man fått från djurförsök vad beträffar depressivt beteende, men de är preliminära och förknippade med osäkerhetsfaktorer. Också i den äldsta åldersgruppen håller barnen först på att uppnå den ålder där incidensen för depression vanligen börjar stiga. Det är svårt att kontrollera för svårighetsgraden på mammas depression i ett registerbaserat forskningsupplägg. I jämförelsegruppen (deprimerade mammor, ingen medicinering) hade alla mammor diagnos på depression eller närstående tillstånd från den specialiserade sjukvården, medan 31 procent av SSRI-användarna hade diagnos. Prevalensen för variabler som indirekt beskriver depressionens svårighetsgrad (rökning eller missbruk hos mamman) var likadan i båda grupperna (Tabell I). Resultaten ändrades inte heller när man i analyserna utöver andra faktorer också beaktade användning av andra psykofarmaka och diagnostiserat självdestruktivt beteende hos mamman (10). Trots

Tabell II. Familjerelaterade faktorer och deras relation till barnens diagnoser.

Kovariat	Depression F32-39 ^a	Ångest F40-41 ^a	Autism F84 ^a	Hyperaktivitets- störningar (ADHD) F90 ^a
Modern				
Ålder			+	
Civilstånd		+		
Socioekonomisk ställning	+			+
Paritet				
Rökning	+	+		+
Antiepileptika		+		
Kronisk sjukdom			+	
Psykiatriska diagnoser (andra än depression och depressionsrelaterade)	+	+		+
Missbruk av berusningsmedel	+			+
Psykiatriska diagnoser hos fadern	+			+
Förälder avliden		+		+
Barnet				
Prematuritet < 37 graviditetsveckor		+	+	
Födelsevikt < 2,500 g		+		
Neonatal specialövervakning			+	+

^a ICD-10 diagnoskoder (International classification of diseases, 10th revision)

+ = p-värde < 0,1.

att SSRI-exposition under fosterstadiet hade samband med depression hos barnen, sågs ingen skillnad i incidensen för ångestsyndrom, autism eller ADHD.

Tidigare undersökningar som har klarlagt sambandet mellan störningar i tal- och språkutveckling, inlärningsförmåga och motorisk utveckling och SSRI-exposition under fosterstadiet har grundat sig på små material. Barnens utveckling har bedömts bara fram till den tidiga skolåldern och resultaten har varit motstridiga. Vår undersökning är den första där sambandet mellan SSRI-användning under graviditet och dessa utvecklingsstörningar klagjordes med hjälp av kliniska diagnoser. Barnen till mammor som upprepade gånger hade köpt SSRI under graviditeten hade nästan 40 procent större risk för störningar i tal- och språkutvecklingen som barn som exponerats för mammans depression under graviditeten men inte för antidepressiva (11). Risken för störningar i tal- och språk-

utvecklingen var förhöjd också för barn med exposition för SSRI eller enbart för mammans depression jämfört med icke-exponerade barn. SSRI ökade inte risken för inlärings-svårigheter eller motoriska störningar (11).

Befolkningsbaserade och validerade register erbjuder en utmärkt möjlighet att undersöka hur läkemedel påverkar fostret och att också utreda effekterna på lång sikt utan risk för minnesfel. Vårt forskningsupplägg gjorde det också möjligt att beakta vilken effekt den psykiska sjukdomen i mammans bakgrund hade på resultatmått. I en registerundersökning kan man inte säkerställa läkemedelsföljsamheten eftersom informationen om användningen av läkemedel grundar sig på inköp, men upprepade inköp ökar sannolikheten för att läkemedlet har använts på rätt sätt (11). En annan begränsande faktor i vår undersökning var att vårt material baserades på diagnoser som ställts inom den specialiserade sjukvården, utan att vi kände till lindrigare störningar

som behandlades inom primärvården. Trots att forskningsmaterialet var så stort som det var, räckte antalet fall inte till för att undersöka om fostret är särskilt känsligt för inverkan av SSRI i något visst graviditetsskede, eller om det finns skillnader mellan preparaten med avseende på fostersäkerhet. Uppföljningen gjordes upp till 14 års ålder, men incidensen för depression börjar stiga först på tröskeln till puberteten. Resultaten kräver bekräftelse, och vi har för avsikt att fortsätta med undersökningen fram till tröskeln till vuxenåldern.

Sammanfattning

För en långtidsuppföljning behövs det ytterligare forskning innan effekterna av SSRI på ett centralt nervsystem under utveckling kan bedömas på ett pålitligt sätt. Randomiserade kontrollerade forskningsmodeller är av etiska skäl uteslutna, eftersom mammans depression kräver god behandling också under graviditeten. Dessutom vore det omöjligt att genomföra klinisk uppföljning av barnen i ett tillräckligt stort material. Det behövs alltså farmakoepidemiologisk forskning och mer avancerade metoder som har utvecklats utgående från den forskningen. I detta sammanhang är det av central betydelse att beakta svårighetsgraden av mammans sjukdom, likaså att väga in livsmiljön efter födseln. Detta kan kontrolleras bland annat genom att syskon i samma familj undersöks. Barnens psykiatriska och neurologiska utveckling måste följas upp ända fram till vuxenåldern. Om kommande forskning bekräftar en ökad depressionsrisk, är det viktigt att klarlägga om depressionens svårighetsgrad eller svaret på läkemedelsbehandling skiljer sig från annan depression. Vid sidan av epidemiologisk forskning krävs det dels experimentell forskning med djurmodeller, dels klinisk forskning med barn som exponerats under fosterstadiet. Genetisk forskning kan ge ytterligare information om vilken roll allelisk polymorfism hos proteinet SERT spelar för depressionstendens och för modulering av läkemedelssvaret. De data som forskningen hittills har gett räcker inte till för att ändra nuvarande rekommendationer om användning av SSRI under graviditet, men de sporrar till att förbättra tillgången till och användningen av icke-farmakologisk behandling.

Heli Malm
heli.malm@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Melville JL, Gavin A, Guo Y, Fan MY, Katon WJ. Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample. *Obstet Gynecol* 2010;116:1064–70.
2. Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague I, Sourander A. Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry* 2012;12:217.
3. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:403–413.
4. Hanley GE, Oberlander TF. The effect of perinatal exposures on the infant: antidepressants and depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:37–48.
5. Reynolds RM, Pesonen AK, O'Reilly JR, Tuovinen S, Lahti M, Kajantie E. Maternal depressive symptoms throughout pregnancy are associated with increased placental glucocorticoid sensitivity. *Psychol Med* 2015 ;45:2023–30.
6. Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2015;70:1312–9.
7. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience* 2017;342:212–231.
8. Rampono J, Simmer K, Ilett KF et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:95–100.
9. Malm H, Sourander A, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW m.fl. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry* 2015;172:1224–32.
10. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW m.fl. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:359–366.
11. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, McKeague IW, Hinkka-Yli-Salomäki S, Artama M. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1163–70.
12. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011;118:111–120.
13. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015;351:h3190.
14. Sadler TW. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: potential mechanisms for the observed associations. *Reprod Toxicol* 2011;32:484–489.
15. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.
16. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:13–18.
17. Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:186–194.
18. Wadhwa PD, Entringer S, Buss C, Lu MC. The contribution of maternal stress to preterm birth: issues and considerations. *Clin Perinatol*. 2011;38:351–384.
19. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720–726.

-
20. Koren G, Finkelstein Y, Matsui D, Berkovich M. Diagnosis and management of poor neonatal adaptation syndrome in newborns exposed in utero to selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:348–350.
 21. Kieler H, Artama M, Engeland A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012;344:d8012.
 22. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Paterno E, Gopalakrishnan C, Levin R, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015;313:2142–51.
 23. Fornaro E, Li D, Pan J, Belik J. Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1035–40.
 24. Ansoorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 2004;306:879–881.
 25. Videman M, Tokariev A, Saikkonen H, Stjerna S, Heiskala H, Mantere O, Vanhatalo S. Newborn Brain Function Is Affected by Fetal Exposure to Maternal Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cereb Cortex*. 2016 Jun 6.pii:bhw153.
 26. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1104–112.
 27. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013;346:f2059. doi:10.1136/bmj.f2059.
 28. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr* 2015;170:117–124.
 29. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry* 2015;20:727–734.
 30. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013;369:2406–15.
 31. Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R, Kaimal AJ, Doyle AE, Robinson EB, Churchill SE, Kohane IS, Perlis RH. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry* 2016;6:e708.
 32. Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Streiner DL, Feldman BM. Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective reuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e842–7.

Summary

Is it safe to use SSRIs during pregnancy?

– From fetal exposure to long term neurodevelopment

Maternal depression is a known risk factor for unfavorable pregnancy outcome, and the current guidelines recommend treating pregnant women effectively and with antidepressants when needed. While research on SSRIs has been extensive, a possible teratogenic effect in heart development has yet not been excluded. Studies focusing on long-term neurodevelopment in prenatally exposed children have provided conflicting results with relation to autism and ADHD. Recent epidemiological research suggests that fetal exposure to SSRIs may be associated with an increased risk for depression even when controlling for maternal depression. More research, with follow-up extending to adulthood, is necessary.