

Antidepressiva läkemedel inducerar interferens av fosfolipid metabolism – tänkbar patogenes till fetal neurotoxicitet

■ Ulf Högbergs och Mingde Wangs artikel »SSRI under graviditet och risk för fetal neurotoxicitet. Följ försiktighetsprincipen och sök andra behandlingsalternativ« (Läkartidningen 3/2005, sidorna 113-5) belyser intressanta aspekter av antidepressiva läkemedel och eventuella neurotoxiska effekter.

Interfererar med fosfolipidmetabolism

Det är välkänt att antidepressiva läkemedel, såväl tricykliska (TCA) som SSRI-preparat, interfererar med fosfolipidmetabolism. Strukturmässigt kan de sägas höra till gruppen amfifila molekyler. Denna grupp av substanser påverkar plasmamembranet, men även intracellulära membran [1].

Antidepressiva läkemedel kan påverka cellmembran direkt genom bindning till fosfolipidtäta regioner. En indirekt påverkan anses kunna ske genom hämning av metabolismen av de olika fosfolipidklasserna. Detta i sin tur medför ändrade membranegenskaper. Till exempel påvisas en ökad membranfluiditet. Detta i sin tur kan inverka på receptortäthet och receptorkinetik [2]. Det har

påvisats att både TCA och citalopram inducerar apoptos i humana lymfocyter [3]. I tidigt skede under apoptotiska processen inträffar en nedreglering av fosfolipidasymmetrin i plasmamembranet [4].

Hypotes

Högberg och Wang lägger fram en hypotes om att antidepressiva läkemedel skulle kunna inducera dysfunktion av neurogenes och neurondifferentiering. I experimentella in vitro-studier har man funnit att citalopram hämmar utmognad av humana monocytter till makrofager [5]. Huruvida en nedreglering av utdifferenteringen av monocytter till makrofager är att härleda enbart till förändrade egenskaper i plasmamembranet eller om mer centralt medierade mekanismer skulle kunna vara involverade är ej klarlagt.

En sannolik bakomliggande förklaring

Fastlagt är emellertid att antidepressiva läkemedel ger upphov till uttalad interferens av fosfolipidklasser. Däremot föreligger få studier som beskriver hur det

ta på sikt påverkar cellens funktion. Det kan emellertid anses mycket sannolikt att interferens med fosfolipider kan utgöra en bakomliggande förklaring till observerade experimentella resultat också på CNS-nivå.

Lennart Nässberger

MD, Lund

lennart.nassberger@reticulum.se

Referenser

1. Svetina S, Zeks B. Membrane active compounds that affect the shape of cells and cellular organelles. *Cell Mol Biol Lett*. 2001;6:305-11.
2. Rauch C, Farge E. Endocytosis switch controlled by transmembrane osmotic pressure and phospholipid number asymmetry. *Biophys J*. 2000;78:3036-47.
3. Xia Z, Karlsson H, DePierre JW, Nässberger L. Tricyclic antidepressants induce apoptosis in human T lymphocytes. *Int J Immunopharmacol*. 1997;19:645-54.
4. van Engeland M, Ramaekers FC, Schutte B, Reutelingsperger CP. A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture. *Cytometry*. 1996;24:131-9.
5. Ying G, Karlsson H, DePierre JW, Nässberger L. Tricyclic antidepressants prevent the differentiation of monocytes into macrophage-like cells in vitro. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18:425-37.

Läkemedelsverket om SSRI till gravida och risk för påverkan på fostret:

Ogynnsamma långtidseffekter inte påvisade, dokumentationen bristfällig, mer forskning angelägen

■ Ulf Högberg och Mingde Wang har i en artikel i Läkartidningen 3/2005 (sidorna 113-5) redogjort för kunskapsläget gällande risken för beteendemässig teratogenicitet hos barn till kvinnor som behandlats med SSRI-preparat under graviditeten. De sammanfattar med att kunskapsläget är oklart och i sin linda men att förhållningssättet vid medicinering bör vara försiktighet. Systematisk uppföljning av exponerade barn under småbarns- och skollåldern efterfrågas. Bland alternativ till farmakologisk behandling tas förutom psykoterapi också ökad fysisk aktivitet, ljusterapi och dietbehandling upp liksom vid svår depression elterapi.

Läkemedelsverkets rekommendation

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation gällande farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre publicerad i september 2004 (Information från Läkemedelsverket nr 5 2004) ingår avsnitt om behandling av depression vid graviditet liksom efter

förlossning (och under amning). I anslutning till rekommendationen finns också ett bakgrundsdokument om användning av antidepressiva vid graviditet och amning (författare Olav Spigset).

Enligt behandlingsrekommendationen måste allvarliga följder av obehandlad/ inadekvat behandlad egentlig depression hos den gravida kvinnan, såsom ökad risk för prematuritet, dåligt näringsintag och effekter av alkoholintag, ställas mot eventuella ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling på fostret. Behandlingen måste alltid ske i samråd med kvinnan och föregås av en nytta-riskbedömning.

Utsättning rekommenderas inte

De symptom, såsom irritabilitet, ökad eller nedsatt muskeltonus, skrikighet och sömnproblem, som behandling med antidepressiva under den senare delen av graviditeten kan medföra, sammanfattas i rekommendationen som adaptationsstörning. På grund av risk för återfall i depression hos modern rekommenderas

dock inte utsättning av läkemedlet inför förlossningen.

Ännu inga ogynnsamma långtidseffekter

Vad gäller den fråga som framför allt belyses i Högbergs och Wangs artikel, nämligen risk för beteendemässig teratogenicitet med långtidseffekter hos barn vars mödrar behandlats med SSRI-preparat under graviditeten, är bedömningen i behandlingsrekommendationen att inga ogynnsamma långtidseffekter på barnet påvisats vid tiden för dokumentets publicering men att dokumentationen är bristfällig. Läkemedelsverket instämmer i att kunskapsläget om SSRI och beteendemässig teratogenicitet är i sin linda. Fortsatt forskning på området är mycket angelägen.

Psykosocialt stöd ofta tillräckligt

I de flesta fall av depression under graviditet är psykosocialt stöd tillräckligt. Vid utebliven effekt av eller otillräcklig tillgång till psykoterapeutisk behandling kan behov av antidepressiv läkemedels-

behandling, i första hand med SSRI-preparat, uppkomma vid diagnostiserad egentlig depression. Effekten av annan behandling som tas upp i artikeln har ifrågasatts i SBU:s rapport om behandling av depression, vilken ligger till grund för behandlingsrekommendationerna.

Avråder från elektrokonvulsiv terapi

Vad slutligen gäller elektrokonvulsiv terapi (ECT) vid svår depression rekommenderas sådan terapi inte under graviditet på grund av okända risker för fost-

ret i samband med narkos. Däremot är ECT ett behandlingsalternativ vid allvarlig depression hos modern post partum.

Barbro Gerdén

Senior expert,

Läkemedelsverket

barbro.gerden@mpa.se

Replik:

Behandlingsrekommendationer måste ta hänsyn till all tillgänglig kunskap

II Betydelsen av fortlöpande efterkontroll och säkerhetsuppföljning av SSRI och fosterexposition illustreras av en nyligen publicerad genomgång med material från Uppsala WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Utifrån neonatala biverkningar sammanfattas: »Thus paroxetine should not be used in pregnancy or, if used, should be given at the lowest effective dose. With the other SSRIs, especially citalopram and venlafaxin, their use should be carefully monitored and new cases promptly communicated to the pharmacovigilance systems« [1].

Nya studier behövs

Frågan om beteendemässig teratogenicitet, genom hypotetisk påverkan på neurogenes, migration och synaptogenes, låter sig inte besvaras vare sig av de sedan decennier uppbyggda övervakningsregistren för missbildningar eller neonatala biverkningsrapporter. Den senast publicerade studien om långtidsuppföljning av barn exponerade för SSRI under fostertid är från 2003, och konkludera: »The findings that SSRIs during fetal development might have subtle effects on motor development and motor control are consistent with the pharmacologic properties of the drugs« [2].

De djurexperimentella rönen från 2004 kommenteras: »... prolonged prenatal exposure to SSRIs can have less innocent and longlasting effects, such as an attenuated response to acute pain or changes in physiological reactivity and behavioral activation« [3].

Forskningsmässiga svårigheter

Som Barbro Gerdén, Läkemedelsverket, framhåller är fortsatt forskning om möjligheten av beteendemässig teratogeni-

citet mycket angelägen. Svårigheterna ska dock inte underskattas. Det farmakologiska mardrömsscenarioet illustrerat av Vioxx, vars biverkningsprofil med ökning av en vanlig sjukdom som inte fångades av den vanliga biverkningsrapporteringen, manar till eftertanke [4].

Avseende möjligheten av beteendemässig teratogenicitet handlar det om avvikelser hos barn som i det enskilda fallet svårigen kan sättas i samband med läkemedelsexposition under fostertid. För behandlingsrekommendation och säkerhetsuppföljning idag torde därför myndigheters ställningstagande särskilt behöva beakta all tillgänglig kunskap, från djurexperimentella, in vitro - till farmakoepidemiologiska studier.

Ulf Högberg

professor

ulf.hogberg@obgyn.umu.se

Mingde Wang

docent; båda vid enheten för obstetrik och gynekologi, institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet

Referenser

1. Sanz E, De-Las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
2. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142:402-8.
3. Ruchkin V, Martin A. SSRIs and the developing brain. *Lancet* 2005;365:451-3.
4. Werkö L. Läkemedelsbiverkningar får ökad betydelse – ett hot mot industrin. *Läkartidningen* 2004;101: 41 34-6.

En eloge till Daniel!

II En stor eloge till Daniel Håkansson för hans inlägg (LT 9/2005, sidorna 671-2) i debatten om sjuka kvinnors vinst i att stanna hemma!

Monica Renstig och Hélène Sandmark anför i sin replik, punkt 4, att beräknade merkostnader för att arbeta beror på att kvinnorna åter i matsalen varanda arbetsdag! Varje arbetande varelse i detta land vet att de flesta efter mikrovågsugnens tillkomst deponerar en matlåda i kylskåpet, och sedan är det kö vid personalrummets mikro vid lunchtid. Ibland äter man ute, men inte vareviga dag. Kolla på Karolinska institutet. Traska runt lite på arbetsplatserna och fråga folket »på golvet«.

Forskningsetik

»Studien uppfyller alla krav på forskningsetisk granskning« börjar sista stycket på repliken. Jag undrar hur författarna definierar forskningsetik. Har de granskat hur mycket det kostar att vara sjuk i fråga om mediciner, läkarbesök, transporter m m? I de etiska bedömningarna måste de ändå utgå ifrån att en viss procentandel är sjuka på »riktigt«, i cancer, hjärt-kärlsjukdomar, reumatiska sjukdomar, neurologiska sjukdomar m m.

Numera patient

Undertecknad är i slutet av den karriär som Daniel Håkansson nu har börjat. Jag har haft många patienter, ätit många matlådor, och nu är jag patient och snart 60! Det var inte vad jag räknade med, och det kostar på alla sätt.

Det jag vill säga är att de flesta – kanske mest kvinnor? – som drabbas av sjukdom får skuldkänslor. Vad har jag gjort för fel för att det blev så här? Varför drabbades jag av cancer t ex?

Den debatt som förs nu är ytlig och kränkande och underlättar icke rehabiliteringen.

Lycka till, Daniel!

Lene Rask

leg läkare, Lidköping

lene.rask@bredband.net