
Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk

AKTUELT PROBLEM

HEDVIG NORDENG

Email: h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no

YNGVILD K. BERGSHOLM

Institutt for farmakoterapi
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

ERIK BØHLER

Ullevål sykehus
0407 Oslo
og
Seksjon for internasjonal helse
Universitetet i Oslo
Barneavdelingen

OLAV SPIGSET

Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim
Avdeling for legemidler

Som de aller fleste andre legemidler utskilles også selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) i morsmelk. Det er derfor viktig å vurdere sikkerheten av amming hos mødre som bruker slike midler. I denne artikkelen oppsummeres det som er beskrevet i litteraturen om overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. I tillegg presenteres egne data fra åtte ammende kvinner som brukte paroxetin (fire kvinner), citalopram (tre kvinner) og fluvoksamin (en kvinne).

Data fra litteraturen viser at barnas relative dose var lavest for fluvoksamin og sertralin, noe høyere for paroxetin og høyest for citalopram og fluoksetin. Bivirkninger ble observert hos tre av de i alt 119 brysternærte barna. Resultater fra egne målinger viser minimal overgang av fluvoksamin, liten overgang av paroxetin og noe større overgang av citalopram til morsmelk.

Hvis en selektiv serotoninreopptakshemmer skal gis under ammeperioden, bør fluoksetin ikke være førstevalg. Man bør også være forsiktig med å bruke høye doser citalopram. Der det er klar indikasjon for bruk av en selektiv serotoninreopptakshemmer hos kvinne som ammer, viser tilgjengelige data at ammingens positive effekter etter all sannsynlighet veier tyngre enn risikoen for farmakologiske effekter hos barnet.

Post partum-depresjoner forekommer hos 10 – 20 % av barselkvinnene, og hos noen av disse blir tilstanden så alvorlig at kvinnen trenger antidepressiv behandling (1, 2). De aller fleste legemidler som tas av ammende, inklusive antidepressiver, gjenfinnes i morsmelken. Den mengden legemiddel som passerer over til morsmelk er avhengig av flere faktorer, hvorav den viktigste er morens plasmakonsentrasjon av legemidlet. Andre faktorer av betydning er legemidlets molekylstørrelse, syre-base-egenskaper, proteinbindingsgrad i plasma og lipidløselighet (3). Passasjen fra plasma til melk følger de vanlige prinsippene for passiv diffusjon over lipidmembraner. Siden morsmelken er noe surere enn plasma (henholdsvis pH 6,8 – 7,0 og 7,4), vil diffusjonslikevekten påvirkes i retning av økt konsentrasjon i melken for basiske legemidler, inklusive de fleste psykofarmaka. Kraftig binding til plasmaproteiner fører til lavere konsentrasjon i melken, mens uttalt lipidløselighet, som de fleste psykofarmaka har, tenderer til å øke konsentrasjonen i melken. For alle legemidler som passerer over i morsmelk er det, uansett grad av passasje, viktig å vurdere risikoen for legemiddeleffekter hos barnet når mor ammer.

Ifølge norske og europeiske retningslinjer er selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) førstevalg ved milde til moderate depresjoner pga. likeverdig effekt, men lavere toksisitet enn trisykliske antidepressiver (4, 5). American Academy of Pediatrics klassifiserer alle antidepressiver som legemidler der effekten på diende barn er ukjent, men kan være av betydning (6). I denne artikkelen oppsummeres det vi i dag vet om overgang av de ulike selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk, og vi presenterer egne data fra måling av paroxetin, citalopram og fluvoksamin i morsmelk hos åtte ammende kvinner.

Materiale og metode

Litteratursøk

Det ble gjennomført et litteratursøk i databasene Medline og Embase med søkeordene "breast feeding", "breast milk", "antidepressants", "selective serotonin reuptake inhibitors", "paroxetine", "citalopram", "sertraline", "fluoxetine" og "fluvoxamine". Relevante oppslagsverk og oversiktsartikler (7 – 9) ble studert for å identifisere ytterligere referanser. I alt ble det funnet 75 artikler. Mange av disse omhandlet behandling av depressive lidelser under ammeperioden generelt, og ble ikke tatt med i oversikten. Det ble funnet 25 artikler som omhandlet overgangen av citalopram, sertralin, paroxetin, fluvoksamin eller fluoksetin til morsmelk.

Egne data

Åtte kvinner som brukte paroxetin (n = 4), citalopram (n = 3) eller fluvoksamin (n = 1) som vedlikeholdsbehandling ble inkludert i studien etter skriftlig å ha gitt sitt informerte samtykke. Studien var på forhånd tilrådd av etisk komité.

Legemiddelkonsentrasjonene ble målt i melken, og ut fra dette ble det estimert hvilken mengde legemiddel som barnet eksponeres for via morsmelken. Tilførsel av et legemiddel gjennom morsmelk uttrykkes ofte som den dosen barnet får i seg per kilo kroppsvekt i forhold til morens dose per kilo kroppsvekt. Denne dosen (som kalles barnets relative dose) regnes ut ved å multiplisere den gjennomsnittlige legemiddelkonsentrasjonen i melken med barnets melkeinntak (som skjematisk anslås til 150 ml/kg/døgn) og dividere med morens døgndose per kilo kroppsvekt (7). Man kan dermed foreta en direkte sammenlikning av graden av eksponering hos barnet for legemidler innenfor samme gruppe, selv om de gis i forskjellig dosering til moren. Denne metoden er brukt i vårt materiale. Ved relative doser over 10 % ansees det generelt at det finnes en reell risiko for farmakologiske effekter hos barnet. Når barnet er sykt eller permaturt eller legemidlet er svært toksisk, bør imidlertid grensen settes lavere.

Melkeprøvene ble tatt rett før inntak av morgendosen (da konsentrasjonen i morsmelk ansees å være lavest), og deretter fire, åtte og 12 timer etter tablettinntak på to forskjellige dager. For to kvinner som brukte citalopram, ble melkeprøvene i stedet tatt fire og seks timer etter siste dose. Til sammen ble ca. 5 ml morsmelk samlet fra begge bryst midt i ammemåltidet, og oppbevart nedfrost frem til analysetidspunktet. Serumprøver ble tatt av seks av kvinnene.

En helautomatisk metode til bestemmelse av totalkonsentrasjonen av paroxetin i morsmelk med ASTED (Automated Sequential Trace Enrichment of Dialysate) og fluorescensdetektor ble utviklet i samarbeid med Farmasøytisk institutt (10). Metoden har en deteksjonsgrense på 2,5 ng/ml. Fluvoksamin og citalopram ble analysert med metoder som er beskrevet i detalj tidligere (11, 12).

Resultater

Data fra litteraturen

Litteraturgjennomgangen identifiserte sju artikler som omhandlet overgangen til morsmelk av fluoksetin (13 – 19), fire artikler som omhandlet paroxetin (20 – 23), fem som omhandlet citalopram (12, 24 – 27), seks som omhandlet sertralin (28 – 33), og tre som omhandlet fluvoksamin (34 – 36). Resultatene fra disse studiene oppsummeres i tabell 1. Relativ dose til barnet var lavest for fluvoksamin, sertralin og paroxetin og høyest for citalopram og fluoksetin (inklusive den aktive metabolitten norfluoksetin). Resultatene fra litteraturgjennomgangen viser at et spedbarn på 5 kg kan få i seg gjennomsnittlig i størrelsesorden 0,03 mg paroxetin, 0,04 mg sertralin, 0,12 mg fluvoksamin 0,14 mg citalopram, eller 0,14 mg fluoksetin/norfluoksetin per døgn gjennom morsmelken når moren bruker anbefalt SSRI-dosering. I en del tilfeller er det tatt plasmaprøver fra barnet, og i de fleste tilfellene var legemiddelkonsentrasjonene enten under deteksjonsgrensen eller målbare, men svært lave (tab 1).

Tabell 1

Oversikt over resultater fra publiserte studier med henblikk på overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk

| Antall mødre | Maternell dose (mg/d) | Relativ dose (%) ¹ | Melk-plasmakonsentrasjonsratio | Barnets plasmakonsentrasjon (ng/ml) |
|--------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
|--------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|

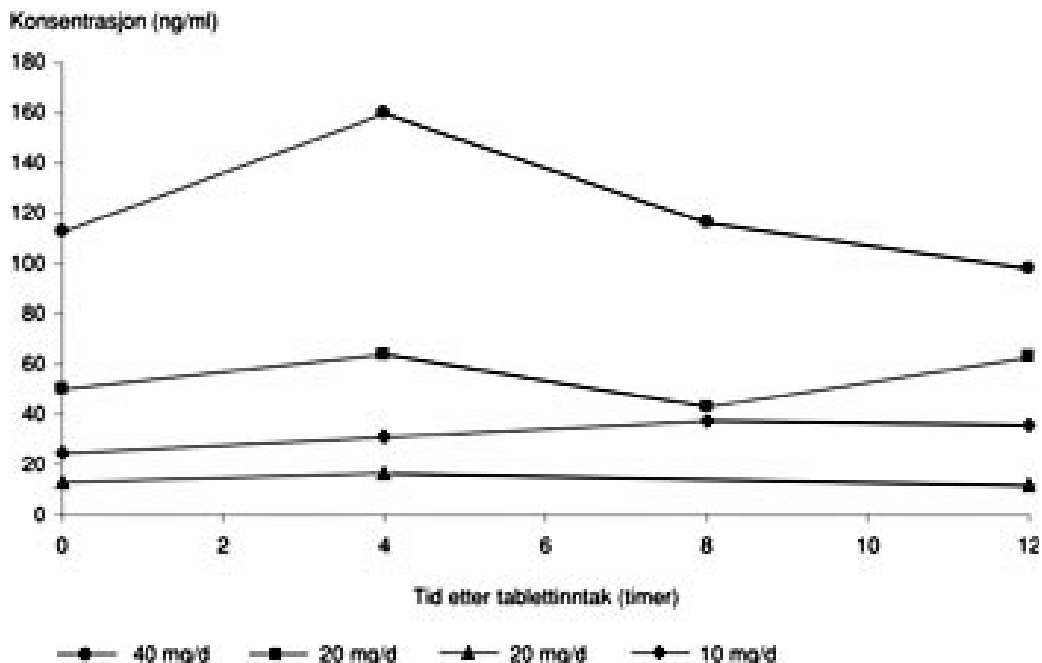
| Referanse | | | | | | |
|--------------------|----|----------------|--------------------|--|---------------------------------------|--|
| <i>Fluoksetin</i> | | | | | | |
| 13 ² | 1 | 20 | 3,2 ³ | 0,3 (0,2 ⁴) | - | |
| 14 | 1 | 20 | 5,4 ^{3,5} | 0,5 (0,4 ⁴) | - | |
| 15 ² | 1 | 20 | 7,2 ³ | - | 340 (208 ⁴) | |
| 16 | 10 | 0,2 - 0,9 6 | 6,3 ^{3,7} | - | < 1 (<1 ⁴) | |
| 17 | 4 | 20 - 40 | 3,6 ^{3,7} | 0,5 ⁷ (0,2 ^{4,7}) | < 20 (<20 ⁴) | |
| 18 | 1 | 20 | 3,0 ³ | - | 61 (57 ⁴) | |
| 19 | 14 | 20 - 80 | 6,8 ^{3,7} | 0,7 ⁷ (0,6 ^{4,7}) | 86 ⁸ (102 ^{4,8}) | |
| <i>Paroxetin</i> | | | | | | |
| 20 | 1 | 20 | 0,3 | - | - | |
| 21 | 7 | 10 - 40 | 1,6 ⁷ | 0,7 ⁷ | - | |
| 22 | 6 | 20 - 30 | 1,1 ⁷ | 0,4 ⁷ | < 4 | |
| 22 | 4 | 10 - 20 | 1,3 ⁷ | 0,5 - 0,8 ⁹ | < 4 | |
| 23 | 16 | 10 - 50 | 0,9 ⁷ | 0,9 ⁷ | < 2 | |
| <i>Citalopram</i> | | | | | | |
| 12 | 3 | 20 - 40 | 0,7 - 5,9 | 1,7 ⁷ | - | |
| 24 | 1 | 20 | 4,8 | 2,1 | 2,3 | |
| 25 | 2 | 20, 60 | 5 - 9 | 2,0 ⁷ | - | |
| 26 ² | 1 | 40 | 4,6 | 2,1 | 12,7 | |
| 27 | 7 | 0,3 - 0,6 6 | 3,5 ⁷ | 1,8 ⁷ | 2,2 ⁷ | |
| <i>Sertralin</i> | | | | | | |
| 28 | 1 | 100 | 0,4 ⁵ | 0,7 | < 0,5 | |
| 29 | 3 | 50 - 100 | - | - | < 2 | |
| 30 | 4 | 50 - 100 | - | - | < 2,5 | |
| 31 | 11 | 25 - 150 | 1,0 ^{5,7} | 2,3 | < 1 - 3 ¹⁰ | |
| 32 | 8 | 50 - 200 | 0,2 ⁷ | 1,9 | < 5 | |
| 33 | 9 | 50 - 200 | - | - | < 2 - 64 ¹¹ | |
| <i>Fluvoksamin</i> | | | | | | |
| 34 | 1 | 200 | 0,5 | 0,3 | - | |
| 35 | 1 | 100 | 0,5 | 0,3 | - | |
| 36 | 1 | 200 | 1,6 | 1,3 | - | |

- ¹ Relativ dose til barnet er beregnet ved hjelp av følgende formel: Relativ dose = $(C_m \cdot 0,15 \cdot \text{morens kroppsvekt i kg} \cdot 100) / MD$, hvor C_m er konsentrasjonen i morsmelk ved likevekt eller maksimumskonsentrasjonen etter inntak av én enkeltdose; 0,15 = barnets daglige melkeinntak i liter per kilo kroppsvekt; MD = mors dose i mg/d
- ² Bivirkning rapportert hos barnet
- ³ Konsentrasjonen av den aktive metabolitten norfluoksetin er inkludert i utregningen
- ⁴ Verdi for den aktive metabolitten norfluoksetin
- ⁵ Maksimumsverdier
- ⁶ Mg/kg kroppsvekt
- ⁷ Gjennomsnittsverdi
- ⁸ For fluoksetin og norfluoksetin var henholdsvis fire og to prøver under deteksjonsgrensen, 10 ng/ml
- ⁹ Formelk – ettermelk
- ¹⁰ Åtte prøver var under deteksjonsgrensen, 1 ng/ml
- ¹¹ Seks prøver var under deteksjonsgrensen, 2 ng/ml

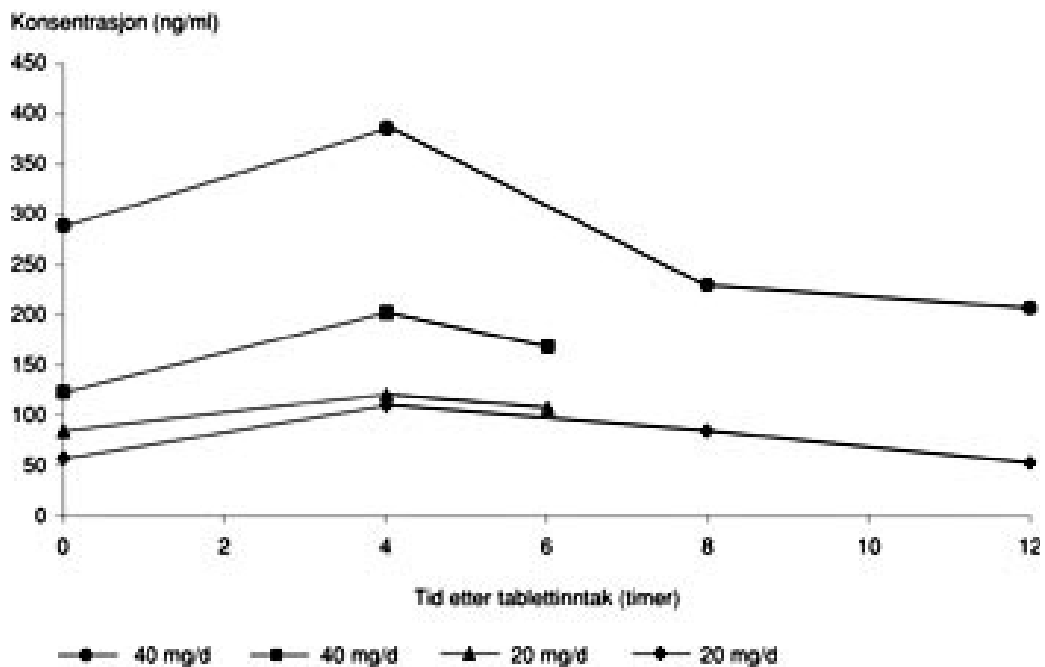
Bivirkninger ble observert hos tre av de i alt 119 brysternære barna. To barn, hvis mødre brukte fluoksetin, fikk henholdsvis kolikk (15) og ble muligens irritable (14), og ett barn, hvis mor brukte citalopram, hadde søvnproblemer (26). I tillegg er det til australske legemiddelmyndigheter rapportert fire tilfeller av mulige effekter hos diende barn (37). To av kvinnene brukte sertralin, én kvinne brukte paroxetin og én brukte fluoksetin.

Egne data

Egne data presenteres i tabell 2. Konsentrasjonene av paroxetin og citalopram i melken er vist i henholdsvis figur 1 og figur 2. For paroxetin var relativ dose under 6 % for alle de fire pasientene, med en median på 3 %. For citalopram var den høyeste relative dose 11 %, med en median relativ dose på 5 %. Den relative dosen for fluvoksamin var minimal, mindre enn 0,2 %.



Figur 1 Konsentrasjon av paroxetin i morsmelk hos fire ammende kvinner



Figur 2 Konsentrasjon av citalopram hos tre ammende kvinner (en kvinne ble først undersøkt da hun brukte 20 mg/d senere da hun brukte 40 mg/d)

Tabell 2

Data fra åtte ammende kvinner som er blitt behandlet med selektive serotoninreopptakshemmere

| Pasient | Døgndose (mg) | Kroppsvekt (kg) | Relativ dose ¹ | | | Melk-plasmakonsentrasjonsratio |
|--------------------|---------------|-----------------|---------------------------|----------|--------|--------------------------------|
| | | | Minimum | Maksimum | Median | |
| <i>Paroxetin</i> | | | | | | |
| 1 | 10 | 80 | 2,0 | 5,5 | 4,2 | 0,36 |
| 2 | 40 | 64 | 1,4 | 4,4 | 3,1 | – ² |
| 3 | 20 | 70 | 0,6 | 0,9 | 0,7 | 0,42 |
| 4 | 20 | 47 | 1,8 | 3,3 | 2,8 | – ² |
| <i>Citalopram</i> | | | | | | |
| 5 | 20 | 70 | 1,0 | 5,0 | 3,2 | 1,2 |
| 6 | 40 | 65 | 3,1 | 10,6 | 5,1 | 1,5 |
| 7 | 20 | 70 | 4,1 | 6,4 | 4,9 | 1,7 |
| 7 | 40 | 70 | 2,7 | 5,3 | 4,4 | 1,5 |
| <i>Fluvoksamin</i> | | | | | | |
| 8 | 100 | 65 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 1,2 |

• ¹ Relativ dose til barnet er beregnet ved hjelp av følgende formel: Relativ dose = $(C_m \cdot 0,15 \cdot \text{morsens kroppsvekt i kg} \cdot 100) / MD$, hvor C_m er konsentrasjonen i morsmelk ved likevekt; 0,15 = barnets daglige melkeinntak i liter per kilo kroppsvekt; MD = morsens dose i mg/d

• ² Kan ikke beregnes da legemiddelkonsentrasjonen i morsens serum ikke er målt

Ett av de åtte barna, hvis mor brukte 40 mg paroxetin, var preget av slapphet, dårlig sugeevne og irritabilitet kort tid etter fødselen. Plasmakonsentrasjonen av paroxetin ved én ukers alder var 31 ng/ml. Dette ligger i nedre del av det konsentrasjonsområdet man vanligvis ser hos voksne ved terapeutisk bruk av paroxetin. Det kliniske bildet ble tolket av behandlende lege som abstinens relatert til in utero-eksponering. Ingen av de andre brysternære spedbarna viste mulige SSRI-relaterte symptomer som spisevansker, søvnforstyrrelser eller irritabilitet i løpet av ammeperioden.

Diskusjon

Publiserte studier og egne data viser store interindividuelle, tids- og doseavhengige variasjoner i konsentrasjonen av de forskjellige selektive serotoninreopptakshemmerne i morsmelk. Dette kan skyldes genetiske og miljøbetingende forskjeller i metabolisme og ulike tidspunkter for prøvetaking både i forhold til om prøven tas i begynnelsen eller slutten av ammemåltidet og i forhold til morens inntak av siste legemiddeldose. SSRI-preparatene, som er fettløselige, kan oppkonsentreres i den fete ettermelken (20). I tillegg er legemiddelkonsentrasjonene i høyest 2 – 4 timer etter tablettinntak for citalopram og 4 – 6 timer etter tablettinntak for paroxetin, sertralin og fluvoksamin. For fluoksetin og den aktive metabolitten norfluoksetin nås maksimumskonsentrasjonen i melken senere.

Barnets leverfunksjon og nyrefunksjon er ikke ferdig utviklet før flere måneder etter fødselen, og metabolisme og ekskresjon av legemidler er dermed forsinket i denne perioden (9, 38). Når ammende blir behandlet over lengre tid med legemidler som har lange halveringstider hos spedbarn under 3 – 6 måneders alder, bør derfor risikoen for akkumulering i barnet vurderes.

Fluoksetin og paroxetin metaboliseres via enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) 2D6 i leveren, mens citalopram metaboliseres av CYP2C19. Henholdsvis 7 % og 4 % av befolkningen har en genetisk defekt som gjør at respektive enzymer er inaktive. De vil dermed kunne få høye legemiddelkonsentrasjoner i plasma og morsmelk, med økt risiko for bivirkninger hos barnet, selv om moren behandles med ordinære doser av det aktuelle legemidlet.

Fluoksetin er best studert av SSRI-preparatene. Fluoksetin har en aktiv metabolitt, norfluoksetin, som kan akkumuleres hos barnet pga. stoffets lange halveringstid (4 – 16 døgn hos voksne). Barnets relative dose er høy. Et tilfelle av kolikk er rapportert hos et en måned gammelt barn der moren tok 20 mg fluoksetin daglig i ammeperioden (15). Ved overgang til ernæring med morsmelkerstatning forsvant kolikken etter fire dager. Da moren gjenopptok ammingen tre uker senere, kom kolikken tilbake etter 24 timer. Serumkonsentrasjonsmålinger hos barnet viste 340 ng/ml fluoksetin og 208 ng/ml norfluoksetin (15). Dette ligger noe over de konsentrasjonene man vanligvis ser hos voksne ved terapeutisk bruk av fluoksetin i aktuell dosering. I en annen kasuistikk beskrives et diende barn som muligens viste tegn på irritabilitet (14). I flere artikler og innlegg hevdes det på denne bakgrunn at fluoksetin hvis mulig bør unngås til bruk hos ammende (9, 39 – 41). Det er imidlertid ikke mulig å si om de symptomene som er beskrevet (14, 15) er vanligere hos barn som ammes av mødre som bruker fluoksetin enn hos andre, siden det ikke finnes noe kontrollmateriale.

Paroxetin er i dag det nest mest solgte selektive serotoninreopptakshemmeren i Norge etter citalopram. I fire studier på til sammen 34 mor-barn-par ble det ikke rapportert noen mistenkte farmakologiske effekter hos barna når moren brukte paroxetin i doser på 10 – 40 mg daglig. En bivirkningsmelding fra Australia beskriver et barn

som ble urolig og hadde spisevansker mens mor ammet og brukte paroxetin (37), men data er så mangelfulle at det ikke er mulig å ha noen klar formening om årsaksforholdet.

Citalopram er i dag den mest brukte selektive serotoninreopptakshemmeren i Norge, og var blant de ti mest solgte legemidlene rangert etter omsetning i 1999. Allikevel er det sparsom dokumentasjon om sikkerhet ved bruk hos ammende. Egne data og resultater fra utregning av relativ dose fra litteraturgjennomgangen (n = 17) tyder på at overgangen til morsmelk er høyere enn for andre selektive serotoninreopptakshemmere, med unntak av fluoksetin. Søvnproblemer er registrert hos et barn hvis mor brukte 40 mg citalopram mens hun ammet (26). Symptomene forsvant da moren reduserte dosen til 20 mg daglig og morsmelkerstatning ble introdusert ved to måltider daglig.

Seks publikasjoner omhandler totalt 36 barn som er blitt ammet av mødre under sertralinbehandling. Den relative dosen til barnet er minimal. Ingen av barna opplevde farmakologiske effekter av sertralin via eksponering gjennom morsmelken. Det er imidlertid beskrevet et tilfelle der barnet hadde serumkonsentrasjoner som tilsvarte halvparten av mors serumnivåer (33). I tillegg foreligger det en bivirkningsrapport om et tilfelle av uro hos et fem måneder gammelt barn få dager etter at moren begynte med sertralin, og en rapport om et tilfelle av døsighet, hypotoni, hørselsproblemer og mistenkte utviklingsproblemer i løpet av de tre månedene etter fødselen som moren brukte sertralin (37). Data i disse rapportene er imidlertid svært mangelfulle og det er derfor ikke mulig å ha noen formening om årsaksforholdet. Ytterligere en kasuistikk (42) forteller om agitasjon, uro, konstant gråt, spisevansker, økte reflekser og søvnproblemer hos et brysternært spedbarn én dag etter mor at brått seponerte behandling med 200 mg sertralin som hun hadde brukt gjennom svangerskapet og til tre uker post partum. Forfatterne anser at det dreier seg om seponeringsproblemer og foreslår at sertralin i morsmelken muligens kan forhindre abstinenssymptomer hos barnet etter fødselen (42).

Svært lite data er publisert vedrørende overgang av fluvoksamin til morsmelk. Vi fant lavere konsentrasjoner av fluvoksamin i serum og brystmelk enn de tre tidligere publiserte kasuistikkene (34 – 36). Mulige årsaker til dette kan være at pasienten ikke tok tablettene som foreskrevet eller at fettinnholdet i melken var svært lavt.

Konklusjon

Det er viktig at kvinner med post partum-depresjoner får adekvat behandling. Hvis behov for medisiner oppstår under ammeperioden, og en selektiv serotoninreopptakshemmer overveies, bør fluoksetin ikke være førstevalg. Man bør også være forsiktig med å bruke høye doser citalopram.

Hvis en kvinne har brukt en selektiv serotoninreopptakshemmer under svangerskapet og hatt god nytte av det, bør hun uansett preparat kunne fortsette med dette også under ammeperioden. Inntil det foreligger data fra større studier, bør barn av mødre som bruker selektive serotoninreopptakshemmere observeres for mistriksel, søvnproblemer og spiseproblemer, spesielt hvis barnet i tillegg er blitt eksponert for denne typen legemidler i siste del av svangerskapet.

Ved å unngå å amme når konsentrasjonen av selektive serotoninreopptakshemmere i morsmelken er høyest, vil barnets eksponering for legemidlet gjennom morsmelken kunne reduseres noe. Hvis barnet ikke ammes om natten, kan barnets eksponering reduseres ved at den daglige dosen tas om kvelden.

Foreliggende data tyder på at i de fleste tilfeller oppveier de positive effektene av amming den mulige risikoen for farmakologiske effekter hos det brysternærte barnet.

Vi minnes med varme og takk Ingrid Matheson (1947 – 98), som var initiativtaker til studien Amming og antidepressiver.

LITTERATUR

1. Håberg M, Matheson I. Antidepressiver og amming. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3952 – 5.
2. Cooper PJ, Murray L. Postnatal depression. BMJ 1998; 316: 1884 – 6.
3. Matheson I, Nylander G. Amming og legemidler. I: Vennerød AM, red. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 1998 – 1999. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok I/S, 1998: 990 – 9.
4. Statens legemiddelkontroll. Behandling av depresjoner. Terapi anbefalinger. Nytt om legemidler 1996 (suppl 1).
5. Spigset O, Mårtensson B. Fortnightly review: drug treatment of depression. BMJ 1999; 318: 1188 – 91.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93: 137 – 50.
7. Bennett PN, red. Drugs and human lactation. 2. utg. Amsterdam: Elsevier, 1996.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, red. Drugs in pregnancy and lactation. 5. utg. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1998.
9. Spigset O, Hägg S. Excretion of psychotropic drugs into breast milk. Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. CNS Drugs 1998; 9: 111 – 34.
10. Bergsholm YK. Utvikling av en helautomatisk analysemetode for bestemmelse av paroxetin i morsmelk, som en del av en klinisk studie "Amming og antidepressiva". Hovedfagsoppgave i farmasi. Oslo: Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo, 1998.
11. Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effects of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 399 – 403.
12. Spigset O, Carleborg L, Öhman R, Norström Å. Excretion of citalopram in breast milk. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 295 – 8.
13. Isenberg KE. Excretion of fluoxetine in human breast milk. J Clin Psychiatry 1990; 51: 169.
14. Burch KJ, Wells BG. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. Pediatrics 1992; 89: 676 – 7.
15. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 1000 – 4.

Psychiatry 1993; 32: 1253 – 5.

16. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 42 – 7.
17. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 175 – 9.
18. Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998; 37: 41 – 4.
19. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 521 – 7.
20. Spigset O, Carleborg L, Norström Å, Sandlund M. Paroxetine level in breast milk. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 39.
21. Öhman R, Hägg S, Carleborg L, Spigset O. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 519 – 23.
22. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, Buttimore RC, Ilett KF, Hackett LP et al. Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 142 – 7.
23. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 185 – 9.
24. Jensen PN, Olesen OV, Bertlesen A, Linnet K. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast-milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 236 – 9.
25. Öhman I, Wikner BN. Citalopram and metabolite levels in plasma and in breast-milk in two nursing women. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (suppl A): 179.
26. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 164 – 5.
27. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. Citalopram and demethylcitalopram in human milk: distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 263 – 8.
28. Altshuler LL, Burt VK, McMullen M, Hendrick V. Breastfeeding and sertraline: a 24hour analysis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 243 – 5.
29. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglia JP, Wheeler SB. Sertraline and norsertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 100 – 3.
30. Epperson CN, Anderson GM, McDougale CL. Sertraline and breast-feeding. *N Engl J Med* 1997; 336: 1189 – 90.
31. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, Kilts CD, Ely T, Llewellyn A et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1255 – 60.
32. Kristensen JH, Ilett KF, Dusci W, Hackett LP, Yapp P, Wojnar-Horton RE et al. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 453 – 7.

33. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 690 – 2.
 34. Wright S, Dawling S, Ashford JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 209.
 35. Yoshida K, Smith B, Kumar RC. Fluvoxamine in breast-milk and infant development. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 210 – 1.
 36. Hägg S, Granberg K, Carleborg L. Excretion of fluvoxamine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 283 – 8.
 37. SSRIs and breast milk transfer. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 1997; 16: 14.
 38. Langslet A. Barn og legemidler. I: Vennerød AM, red. *Norsk Legemiddelhandbok for helsepersonell 1998 – 1999*. Oslo: Norsk Legemiddelhandbok I/S, 1998: 990 – 9.
 39. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1132 – 7.
 40. Nordeng H, Matheson I. Fluoxetine and breast-feeding. *Austr Prescr* 1998; 2: 32.
 41. Spigset O, Öhman R. Antidepressiver og amming. Nyere data. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 100.
 42. Kent LS, Laidlaw JD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 412 – 3.
-

Publisert: 20. januar 2001. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. juni 2026.