

GEBRUIK VAN ANTIDEPRESSIVA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bij depressie tijdens de zwangerschap verdient een niet-medicamenteuze aanpak de voorkeur. Soms kan het starten of verder zetten van een behandeling met antidepressiva evenwel gewettigd zijn. Het is in dat geval belangrijk te weten wat de huidige kennis is omtrent de doeltreffendheid en de risico's van antidepressiva tijdens de zwangerschap: deze kennis is beperkt. Wat *doeltreffendheid* betreft, vonden we geen specifieke studies bij de zwangere vrouw. Bij stoppen van de behandeling rond de conceptie dient men wel rekening te houden met mogelijk heroptreden van de depressie. Wat de *risico's* betreft, is een teratogeen effect voor geen enkel middel uit te sluiten; voor paroxetine is recent ongerustheid ontstaan in verband met mogelijke majeure cardiale afwijkingen. Bij gebruik van antidepressiva op het einde van de zwangerschap, zijn bij de neonatus problemen, optredend kort na de geboorte, beschreven met antidepressiva van verschillende klassen. Of gebruik van antidepressiva door de moeder een invloed heeft op de neurocognitieve ontwikkeling van het kind op lange termijn, blijft controversieel.

In het artikel "Plaats van antidepressiva in de aanpak in de eerste lijn van depressie bij volwassenen" in de Folia van maart 2006, werd er reeds op gewezen dat klinische studies met antidepressiva niet de gewenste evidentie van doeltreffendheid leveren. Dit geldt des te meer voor de aanpak van depressie tijdens de zwangerschap. Voor zover we konden nagaan, zijn er geen specifieke studies naar de doeltreffendheid van antidepressiva bij depressie tijdens de zwangerschap uitgevoerd. Toch is depressie bij de zwangere vrouw een frequent probleem: men schat dat ongeveer 10% van de zwangere vrouwen een depressieve stoornis doormaken. Eenduidige richtlijnen over welke zwangere vrouwen medicamenteus te behandelen, en over welk antidepressivum de eerste keuze is, zijn er niet. Hoewel in de mate van het mogelijke dient getracht te worden niet-medicamenteus te behandelen, zal in sommige gevallen een behandeling met antidepressiva gerechtvaardigd zijn, bv. bij neiging tot zelfdoding, bij bestaan van psychotische symptomen of bij onvoldoende resultaat van psychotherapie.

Wanneer een vrouw reeds antidepressiva neemt en goed onder controle is, en zij wordt zwanger of plant om zwanger te worden, kan de vraag rijzen of de behandeling kan worden gestopt. Dit is niet vanzelfsprekend: in een recente studie (Cohen et al.) bij vrouwen die planden zwanger te worden of maximum 16 weken zwanger waren, en die minstens drie maanden geen depressieve symptomen meer vertoonden, trad depressie frequenter opnieuw op bij de vrouwen die hun antidepressivum hadden gestopt dan bij deze die hun medicatie hadden verder genomen.

Bij de beslissing een behandeling met antidepressiva te starten of verder te zetten bij een zwangere vrouw, is het belangrijk te weten wat de huidige

kennis is over de risico's voor het kind. In dit artikel wordt getracht een stand van zaken daarover te geven.

Gebruik in het eerste trimester

Voor geen enkel antidepressivum is bewezen dat het veilig kan worden toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

- Voor de *tricyclische en aanverwante antidepressiva, en de SSRI's* zijn er onvoldoende gegevens om een teratogeen effect uit te sluiten. Voor paroxetine is recent ongerustheid ontstaan: in enkele epidemiologische studies was de incidentie van majeure afwijkingen (vooral cardiaal) hoger bij de kinderen wiens moeder in het eerste trimester paroxetine had genomen, dan bij de kinderen wiens moeder een ander antidepressivum of geen antidepressivum had genomen, of dan wordt verwacht in de bevolking in het algemeen.
- Voor de *mono-amine-oxidase-inhibitoren* is er een vermoeden van een teratogeen effect bij het dier, maar ook bij de mens. Daarenboven bestaat voor deze middelen het risico van hypertensieve crisis bij de moeder.
- Voor *lithium* zijn er sterke vermoedens van een teratogeen effect bij de mens, vooral cardiale afwijkingen.

Gebruik na het eerste trimester

- Een recente observationele studie ("patiënt-controle"-studie) suggereert een verband tussen gebruik van SSRI's na de 20^{ste} week van de zwangerschap, en bestaan van pulmonale hypertensie bij de pasgeborene. De gegevens suggereren een toename van het risico met factor 5 tot 6 (10 tot 12 gevallen per 1.000 pasgeborenen wiens moeder was blootgesteld aan een SSRI, bij een achtergrondincidentie van 2 gevallen per 1.000 pasgeborenen) [*New Engl J Med* 2006;354:579-87, met editoriaal in *New Engl J Med* 2006;354:636-8].
- Voor verschillende klassen van antidepressiva is beschreven dat bij gebruik op het einde van de zwangerschap, functionele problemen kunnen optreden bij het kind kort na de geboorte.
 - Bij gebruik van *tricyclische antidepressiva* op het einde van de zwangerschap kunnen bij het kind dervingsverschijnselen (met o.a. nervositeit en prikkelbaarheid, zelden convulsies), alsook anticholinerge ongewenste effecten (met hyperexcitatie en zuigstoornissen, en minder frequent, hartrit-mestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bestaan.
 - Meer recent is ook evidentie beschikbaar gekomen dat gebruik op het einde van de zwangerschap van *SSRI's en antidepressiva zoals venlafaxine, mirtazapine en bupropion* (dit laatste in België niet geregistreerd als antidepressivum, wel als hulpmiddel bij rookstop) problemen kan geven bij het pasgeboren kind.
 - Er zijn rapporten van o.a. ademhalingsproblemen, problemen bij het voeden, convulsies, constant huilen, spierrigiditeit. Het is daarbij niet

altijd duidelijk of het gaat om een direct toxisch effect van het antidepressivum, dan wel om dervingsverschijnselen. Uit een literatuuroverzicht gepubliceerd in 2005 (Moses-Kolko et al.) blijkt dat de meeste gevallen beschreven zijn met paroxetine en fluoxetine. In de databank van de Wereldgezondheidsorganisatie, waarin de spontane meldingen van ongewenste effecten wereldwijd worden verzameld, zijn dergelijke rapporten het meest frequent voor paroxetine. De mogelijk hogere incidentie van deze problemen met bepaalde SSRI's zou kunnen te wijten zijn aan verschillen tussen de antidepressiva in affiniteit voor allerlei receptortypes, en in farmacokinetische eigenschappen.

- Recent beschreven Belgische pediaters een geval van SIADH (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, met o.a. ernstige hyponatriëmie) bij een pasgeboren kindje wiens moeder de laatste drie weken van de zwangerschap behandeld was met sertraline. Volgens de pediaters kan een causaal verband tussen het gebruik van sertraline bij de moeder, en het optreden van SIADH bij het kind niet uitgesloten worden [*Pediatrics* 2005;115:508-11].

- Voor *lithium* zijn er meldingen van intoxicatieverschijnselen bij de pasgeborene, zelfs bij therapeutische plasmaconcentraties bij de moeder.

Zijn er effecten op de neurocognitieve ontwikkeling?

Heeft blootstelling aan antidepressiva tijdens de zwangerschap een invloed op de neurocognitieve ontwikkeling van het kind op lange termijn? Bij proefdieren bestaan voor sommige middelen aanwijzingen van een nadelig effect (bv. op motorische ontwikkeling en reactievermogen), maar men weet niet in hoeverre deze gegevens extrapolerbaar zijn naar de mens; bij de mens zijn de gegevens daaromtrent bemoedigend, maar ze hebben betrekking op kleine aantallen kinderen.

Besluit

De gegevens over gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap zijn beperkt, zowel voor wat betreft doeltreffendheid, als voor wat betreft de risico's voor het ongeboren kind. Een niet-medicamenteuze aanpak verdient de voorkeur, maar het verder zetten of starten van een behandeling met antidepressiva kan in sommige gevallen gewettigd zijn. Bij de beslissing een behandeling met antidepressiva te stoppen bij een vrouw die zwanger is of plant het te worden, dient men rekening te houden met het risico van herval van de depressie.

Belangrijke referenties

Cohen L.S., Altshuler L.L., Harlow B.L., Nonacs R., Newport D.J., Viguera A.C. et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507

Costa L.G., Steardo L. en Cuomo V. Structural effects and neurofunctional sequelae of developmental exposure to psychotherapeutic drugs: experimental and clinical aspects. *Pharmacol Reviews* 2004;56:103-47

Eberhard-Gran M., Eskild A. en Opjordsmoen S. Treating mood disorders during pregnancy. Safety considerations. *Drug Safety* 2005;28:695-706

Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Safety* 2005;28:137-52

Moses-Kolko E.L., Bogen D., Perel J., Bregar A., Uhl K., Levin B. en Wisner K.L. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. Literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 2005;293:2372-83

Sanz E.J., De-las-Cuevas C., Kiuru A., Bate A. en Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;65:482-87, met commentaar in *Lancet* 2005;365:451-53

ERRATUM

- In verband met het **Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium**. Voor **Konakion®** (editie 2006, blz. 80) dient te worden vermeld dat ook de ampullen aan 10 mg/1 ml (zoals de pediatrie ampullen) per os kunnen worden toegediend. Wat betreft de plaats van vitamine K per os bij overdreven antistolling, zie Folia februari 2004 (themanummer over antitrombotische behandeling).

- In verband met de **Folia van april 2006**.

Blz. 29: de laatste zin dient als volgt te worden gelezen: "Preventieve behandeling van de obstipatie is aangeraden [zie Folia van januari 2003]."

Blz. 31: in de nota over neuropathie door chemotherapie is één van de referenties onvolledig. De volledige referentie is: *Cancer Invest* 2003;21:439-51.

HEPATOTOXICITEIT EN VISUSSTOORNISSEN DOOR TELITHROMYCINE (vervolg van blz. 45)

Visusstoornissen

Het Belgisch Centrum ontving 11 gevallen van visusstoornissen die optraden tijdens een behandeling met telithromycine. De symptomen traden soms op van bij de eerste inname. Bij de patiënten bij wie de afloop bekend was (9 van de 11), was deze gunstig na stoppen van de behandeling. Volgens de bijsluiter treden visusstoornissen mogelijk bij 0,1 tot 1% van de behandelde patiënten, en gaat het vooral om troebel zicht, accommodatiestoornissen en, zelden, diplopie. De patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht gezien de mogelijke risico's bij het besturen van een voertuig. Voor zover we konden nagaan, zijn met de andere macroliden geen visusstoornissen beschreven. Het mechanisme van dit ongewenst effect is niet bekend.