

Antidepressiva tijdens de zwangerschap en het gebruik van luchtwegmedicatie door de nakomelingen

P.G.J. ter Horst ^{ab*}, H.J. Bos ^b, L.T.W. de Jong-van de Berg ^b en B. Wilffert ^c

^a Afdeling Klinische Farmacie, Isala Klinieken, Zwolle.

^b Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmaco-economie, Subfaculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Afdeling Farmacotherapie & Farmaceutische Patiëntenzorg, Subfaculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: p.g.j.ter.horst@isala.nl.

KERNPUNTEN

- Antidepressiva verstoren mogelijk de embryonale ontwikkeling van de luchtwegen.
- Kinderen die in utero blootgesteld zijn geweest aan SSRI's, gebruiken vaker luchtwegmedicatie.

Inleiding

Ongeveer 70% van de zwangere vrouwen heeft tijdens de zwangerschap last van depressieve symptomen en 10-16% voldoet aan de criteria voor matige tot ernstige depressiviteit volgens de DSM-IV-criteria [1, 2]. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en fluoxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), zijn middelen van eerste keus bij depressiviteit tijdens de zwangerschap [3]. De effectiviteit van SSRI's in het algemeen bij milde depressieve klachten is momenteel onderwerp van discussie; daarom ligt het niet voor de hand deze middelen te gebruiken tijdens de zwangerschap [4]. De laatste tien jaar is echter het gebruik van SSRI's twee- tot viervoudig gestegen in ontwikkelde landen en daarom is het toch van belang deze middelen te bestuderen [5, 6].

Het gebruik van TCA's in de zwangerschap lijkt veilig. In de meeste studies is geen teratogeen effect van TCA's aangetoond [7], al is in één Zweedse studie het gebruik van clomipramine geassocieerd met congenitale hartafwijkingen zoals ventrikelseptumdefecten [8].

SSRI's zoals paroxetine – en wellicht ook sertraline, bupropion en citalopram – laten een verhoogd risico zien op congenitale hartafwijkingen [9-15]. Paroxetine, venlafaxine en fluoxetine zijn geassocieerd met pulmonale hypertensie [16-19]. Verder zijn SSRI's geassocieerd met een verhoogd risico op omfalokèle, anencefalie en craniosynostose [20]. Een recente studie van Reis e.a. vindt een toename in respiratoire diagnoses (volgens de ICD-10-definitie) na blootstelling in utero aan antidepressiva [21]. In relatie met de studies naar pulmonale hypertensie door SSRI's, is het de moeite waard verder onderzoek te doen naar de foetale longontwikkeling en het maternaal gebruik van antidepressiva.

ABSTRACT

In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children

OBJECTIVE

To compare the use of drugs for pulmonary diseases in children who were exposed to antidepressants in utero with non-exposed children. Some studies suggest an association between in utero exposure to antidepressants and the occurrence of pulmonary diseases later in life. Antidepressants are thought to be involved in the development of the respiratory rhythm generator and the maturation of surfactant formation.

DESIGN AND METHODS

The pharmacy prescription database IADB.nl was used for a cohort study. The use of drugs for pulmonary diseases in children after in utero exposure to antidepressants was compared to children with no antidepressant exposure in utero. Drugs for pulmonary diseases were applied as a proxy for disturbed development of the respiratory tract.

RESULTS

A small but significant increase in the incidence risk ratio (IRR) of the use of drugs for pulmonary diseases was found after anytime in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (1.17; CI95 1.16-1.18). IRR also was increased for specific use of SSRIs in the first trimester (1.18; CI95 1.17-1.20). IRR increase for children who were exposed to tricyclic antidepressants was not statistically significant. As sample size was rather small in both groups, the effect size is modest and may also be confounded by maternal smoking.

CONCLUSIONS

Children exposed to SSRIs in utero use significantly more drugs for pulmonary diseases, especially when exposure occurred during the first trimester of pregnancy. However, the increased use of such drugs may also be related to other factors.

ter Horst PGJ, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Wilffert B. Antidepressiva tijdens de zwangerschap en het gebruik van luchtwegmedicatie door de nakomelingen. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1324.

Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: ter Horst PGJ, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Wilffert B. In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children. Eur J Clin Pharmacol. 2013 mrt;69(3):541-7.

Ontwikkeling respiratoir systeem

De luchtwegen ontwikkelen zich na de vierde week na conceptie

uit de ventrale zijde van de voordarm. Het epithelium van de vroege luchtwegen is afkomstig uit endodermale cellen; spierweefsel en bindweefsel zijn afkomstig van inwendige mesoderm. Tot aan de zevende maand van de zwangerschap vindt een continue deling plaats van bronchiale cellen tot meer kleinere kanaaltjes (canaliculaire fase), waarbij de bloedvaatjes meegroeien. Ademhaling wordt mogelijk wanneer de cellen van de cuboïdale bronchiolen veranderen in dunne platte cellen. Deze cellen zijn nauw verbonden met elkaar en met bloed- en lymfocapillairen. De omliggende ruimtes die ontstaan, zijn zodoende primitieve alveoli. Aan het einde van de zesde maand beginnen alveolaire type-2-cellen surfactant te produceren. Deze fosfolipidenrijke laag verlaagt de oppervlaktespanning tussen de alveoli en de ingeademde lucht [22].

Serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) afkomstig uit pulmonale neuro-endocriene cellen (PNEC's) en serotonine afkomstig uit de raphe-nucleus hebben verschillende effecten op de zich ontwikkelende luchtwegen. Serotonine is via de 5-HT_{1A}-receptor betrokken bij de ontwikkeling van de respiratoireritmegenerator (RRG) [23, 24]. Daarnaast moduleert serotonine waarschijnlijk via de 5-HT_{2B}-receptor – en gereguleerd via serotoninetransporters – de pulmonale vasoconstrictie bij muizen, ratten en hamsters [25, 26] en de onderdrukking van de frenische motorneuronen [23]. De 5-HT_{2A}-receptor is betrokken bij het frequent vuren van de frenische motorneuronen [23]. Activatie van de 5-HT_{2B}-receptoren leidt tot verhoogde respiratoire activiteit via het pre-Bötzinger-complex [27]. Samen met de 5-HT_{2A}-receptoren zijn de 5-HT_{1B}-receptoren van groot belang voor een aanhoudende respiratoire activiteit [27]. Serotonine afkomstig uit de PNEC's induceert tevens de mechanische strekking van de longen, die op haar beurt de proliferatie en maturatie van foetale longcellen en de productie van surfactant op gang brengt [28].

Al deze bevindingen samen leiden tot de gedachte dat SSRI's welke zorgen voor een toenemende hoeveelheid serotonine in de synaps, mogelijk de foetale longontwikkeling kunnen beïnvloeden.

TCA's hebben mogelijk een additionele invloed op de foetale ontwikkeling van het respiratoire systeem. Toediening van TCA's leidt tot een verhoging van norepinefrinespiegels. Toediening van isoxsuprine, een β -adrenerge agonist, leidt tot een verandering in de productie van surfactant [29, 30], maar niet bij gelijktijdige toediening van een α -adrenerge agonist zoals fenylefrine [29]. Norepinefrine en andere agonisten zijn betrokken bij de activiteit van de RRG [31, 32]. Ook voor de TCA's is er dus aanleiding te veronderstellen dat deze middelen invloed hebben op de ontwikkeling van het foetale respiratoire systeem.

Het doel van deze studie was uit te zoeken of blootstelling aan antidepressiva in utero leidt tot een toename van het gebruik van luchtwegmedicatie door het kind na de geboorte. Het gebruik van luchtwegmedicatie bij het kind vanaf de geboorte is gebruikt als proxy voor een verstoorde ontwikkeling van het respiratoire systeem als gevolg van expositie aan antidepressiva.

Methoden

Voor deze studie is gebruikgemaakt van de database IABD.nl. Deze database bevat apotheekaflevergegevens van ongeveer

500.000 inwoners van Noord-Nederland. Registratie in de database is onafhankelijk van verzekeringsmaatschappijen en wordt geacht representatief te zijn voor de gehele bevolking. De aflevergegevens omvatten informatie over datum van afleveren, hoeveelheid, doseerinterval, voorschrijver en ATC-code. Elke patiënt heeft een uniek nummer en geboortedatum en geslacht zijn bekend. Omdat patiënten in Nederland vrijwel altijd naar dezelfde apotheek gaan, is de medicatiehistorie compleet, met uitzondering van zelfmedicatie en geneesmiddelen die zijn toegediend in ziekenhuizen en dergelijke.

De gegevens van deze studie zijn afkomstig van de zwangerschapsdatabase van de IADB.nl, welke een extract is van de IADB. Kinderen zijn geselecteerd op basis van geboortedatum; de vrouwelijke persoon met een leeftijd 15-50 jaar die op hetzelfde adres woont, werd beschouwd als de moeder [33]. De geboortedatum van het kind minus 273 dagen is beschouwd als de datum van conceptie. De database is onlangs uitvoerig beschreven [6, 34].

Studiepopulatie, expositie en referentiepopulatie

Gegevens zijn afkomstig uit de jaren 1995-2009. Uit die periode zijn 35.546 kinderen geselecteerd van 23.576 moeders (sommige moeders hebben meerdere kinderen gekregen).

Per trimester is de expositie bekeken, waarbij expositie is gedefinieerd vanaf de datum van aflevering t/m de laatste dag van de afleverperiode. Twee expositiegroepen zijn gedefinieerd, namelijk kinderen die gedurende de zwangerschap zijn blootgesteld aan TCA's (ATC-code N06AA; n = 67) dan wel aan SSRI's (ATC-code N06AB; n = 436). Kinderen die aan beide groepen antidepressiva waren blootgesteld (n = 10), hebben we geëxcludeerd omdat beide geneesmiddelen voor dezelfde aandoeningen geïndiceerd zijn. Patiënten met een dosis TCA kleiner dan 0,5 *defined daily dose* (DDD) (n = 58) zijn eveneens geëxcludeerd, omdat TCA's ook voor bijvoorbeeld neuropathische pijn zijn geïndiceerd.

Er is onderscheid gemaakt in verschillende tijden van blootstelling van antidepressiva in de onderzoeksgroep, namelijk op enig moment tijdens de zwangerschap, alleen tijdens het eerste trimester, alleen tijdens het tweede en derde trimester (gecombineerd), ten minste in het eerste trimester en ten minste in het tweede en derde trimester (gecombineerd).

De referentiegroep is geselecteerd uit vrouwen die geen antidepressiva hebben gebruikt (SSRI's of TCA's) vanaf zeven dagen voorafgaand aan de zwangerschap t/m het einde van de zwangerschap (n = 35.033).

Luchtwegmedicatie

Het gebruik van luchtwegmedicatie door de kinderen is gebruikt als een proxy voor een afwijkende ontwikkeling van de luchtwegen als gevolg van blootstelling in utero aan antidepressiva. Het gebruik van luchtwegmedicatie (β_2 -selectieve sympathicomimeta [ATC-code R03CC en R03AC], inhalatiocorticosteroïden [ATC-code R03BA], combinatiepreparaten [ATC-code R03AK] en leukotrieen-antagonisten [ATC-code R03DC]) in de expositiegroep en de referentiegroep is vergeleken, waarbij het minimumgebruik is gedefinieerd als twee uitgiftes van bovengenoemde medicatie in een jaar.

TABEL 1

Groepskarakteristieken en mogelijke *confounders*

	Referentiegroep	Blootgesteld aan SSRI	Blootgesteld aan TCA	P
Totaal	35.033 (100%)	436 (100%)	67 (100%)	
Leeftijd moeder > 30 jaar bij bevalling	15.585 (44,5%)	244 (56,0%)	34 (50,7%)	<0,001
Maternaal gebruik van antibiotica	7.027 (20,1%)	115 (26,4%)	17 (25,4%)	0,005
Maternaal gebruik van benzodiazepinen	883 (2,5%)	121 (27,8%)	19 (28,4%)	<0,001
Maternaal gebruik van insuline	269 (0,8%)	2 (0,5%)	1 (1,5%)	0,896
Maternaal gebruik van luchtwegmedicatie	1.432 (4,1%)	21 (4,8%)	6 (9,0%)	0,285

SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer; TCA: tricyclisch antidepressivum.

TABEL 2

Gebruik van luchtwegmedicatie na blootstelling in utero aan SSRI's of TCA's

Groep	Periode in de zwangerschap	Aantal kinderen blootgesteld	Gebruikers van luchtwegmedicatie	Risico-periode (jaren)	IR	IRR (BI95)	IRR (BI95) gecorrigeerd*
Referentie SSRI	enig moment	35.033	6.722	13.244,12	0,51	1	1
	enig moment	436	83	136,00	0,61	1,20 (0,97-1,49)	1,17 (1,16-1,18)
	alleen eerste trimester	163	30	56,70	0,53	1,04 (0,73-1,49)	1,03 (0,98-1,09)
	alleen tweede en derde trimester	26	3	4,72	0,64	1,26 (0,41-3,91)	†
	ten minste eerste trimester	374	74	121,88	0,61	1,20 (0,96-1,51)	1,18 (1,17-1,20)
TCA	enig moment	67	12	21,47	0,56	1,10 (0,63-1,94)	1,07 (0,96-1,19)
	alleen eerste trimester	31	8	13,47	0,59	1,16 (0,58-2,32)	†
	alleen tweede en derde trimester	3	0				
	ten minste eerste trimester	57	11	20,93	0,53	1,04 (0,58-1,88)	†
	ten minste tweede en derde trimester	24	3	7,46	0,40	0,79 (0,25-2,44)	†

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; IR: *incidence rate*; IRR: *incidence risk ratio*; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer; TCA: tricyclisch antidepressivum.

* gecorrigeerd voor maternaal antibioticagebruik.

† onvoldoende aantal cases voor correctie.

Covariate analyse

Uit de literatuur is bekend dat expositie in utero aan antibiotica leidt tot meer luchtwegaandoeningen, en dit geldt evenzo voor maternale diabetes, hoge leeftijd van de moeder en maternaal astma (genetisch). Deze factoren zijn beschouwd als mogelijke *confounders* (zie *Beschouwing*). Indien deze factoren verschilden tussen de expositiegroep en de referentiegroep, werden deze bij de berekening van de *incidence risk ratio* (IRR) meegenomen met de formules zoals beschreven door Rothman [35].

Gegevensanalyse

De berekende conceptiedatum is gebruikt als startdatum om te kijken in welke periode tijdens de zwangerschap de kinderen zijn blootgesteld. De geboortedatum is gebruikt als start van de *follow up*-periode. De *incidence rate* (IR) van luchtwegmedicatie in de gedefinieerde groepen is berekend door het aantal *cases* (kinderen die luchtwegmedicatie gebruiken) te delen door de duur van de risicoperiode in jaren. Deze risicoperiode is gedefinieerd als de tijd vanaf de geboortedatum tot de eerste prescriptie van luchtwegmedicatie, tot de laatste datum van het kind in de database, of tot

TABEL 3

Gebruik van luchtwegmedicatie na blootstelling aan verschillende potentiële *confounders*

Groep	Aantal kinderen blootgesteld	Gebruikers van luchtwegmedicatie	Risico-periode (jaren)	IR (jaren)	IRR (BI95)	IRR (BI95) gecorrigeerd*
Totaal	35.536	6.807	13.244,12	0,51	1	1
Leeftijd moeder > 30 jaar bij bevalling	15.863	2.877	5.435,73	0,53	1,04	1,04 (1,00-1,09)
Maternaal gebruik van antibiotica	7.159	1.672	3.030,12	0,55	1,08	1,08 (1,02-1,14)
Maternaal gebruik van benzodiazepinen	1.027	227	484,45	0,47	0,92	0,92 (0,81-1,05)
Maternaal gebruik van insuline	272	49	67,15	0,73	1,43	1,43 (1,08-1,89)
Maternaal gebruik van luchtwegmedicatie	1.459	487	866,65	0,56	1,1	1,10 (1,00-1,21)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; IR: *incidence rate*; IRR: *incidence risk ratio*.

* gecorrigeerd voor maternaal antibioticagebruik.

de laatste datum in de database (einde onderzoeksperiode), afhankelijk van welke datum het eerst kwam. De expositiegroep en de referentiegroep zijn vergeleken door de IRR met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) te berekenen volgens de formules van Rothman [35].

Resultaten

Uit de 35.400 zwangerschappen in onze database zijn 36.323 kinderen geboren. Er konden 436 kinderen worden geselecteerd die alleen aan SSRI's waren blootgesteld (tabel 1). Paroxetine was het meest voorgeschreven ($n = 266$), gevolgd door fluoxetine ($n = 111$), citalopram ($n = 91$), fluvoxamine ($n = 70$), sertraline ($n = 34$) en escitalopram ($n = 11$). De som van het aantal gebruikers is meer dan het aantal SSRI-gebruikers, omdat sommige moeders twee of meer verschillende SSRI's hebben gebruikt of bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap omgezet zijn naar een ander SSRI. 67 kinderen waren blootgesteld aan een TCA, waaronder clomipramine het meest gebruikte middel was ($n = 43$), gevolgd door amitriptyline ($n = 31$). In de periode 1995-2009 waren 35.033 kinderen niet blootgesteld aan antidepressiva.

Bij kinderen die op enig moment in de zwangerschap blootgesteld waren aan SSRI's, is een statistisch significante stijging in het gebruik van luchtwegmedicatie gevonden (IRR = 1,20; BI95 0,97-1,49) (tabel 2). Ook wanneer ten minste in het eerste trimester kinderen waren blootgesteld aan antidepressiva, is een verhoging gevonden (IRR = 1,20; BI95 0,96-1,51). Bij TCA's is ook een verhoging gevonden, maar deze is niet statistisch significant (IRR = 1,10; 0,63-1,94). De verhoging van de IRR gold voor elke periode van de zwangerschap.

Potentiële *confounders*, zoals expositie in utero aan antibiotica of insuline, gaven ook aanleiding tot een verhoging van het gebruik van luchtwegmedicatie (tabel 3). Vanwege de stijging in het gebruik van luchtwegmedicatie door expositie aan antibiotica in de zwangerschap en omdat beide expositiegroepen (wel of geen antidepressiva) een verschillend aantal antibioticagebruikers kennen, zijn de resultaten voor deze *confounder* gecorrigeerd. Na deze correctie is de IRR voor het gebruik van luchtwegmedicatie

na expositie op enig moment in de zwangerschap statistisch significant verhoogd (IRR = 1,17; BI95 1,16-1,18) en ook na expositie in ten minste het eerste trimester is een verhoging gezien (IRR = 1,18; BI95 1,17-1,20). De patiëntenaantallen voor blootstelling in andere periodes tijdens de zwangerschap zijn te klein om nog aangepast te worden voor *confounding*.

Beschouwing

Onze hypothese was dat antidepressiva de ontwikkeling van de luchtwegen zouden beïnvloeden door de betrokkenheid van serotonine en van de noradrenerge receptoren bij de ontwikkeling van de RRG en surfactant. De hypothese is getoetst door telling van het aantal recepten voor luchtwegmedicatie bij kinderen die in utero blootgesteld zijn geweest aan antidepressiva en de uitkomst te vergelijken met een groep niet blootgestelde kinderen. Het gebruik van deze medicatie is statistisch significant verhoogd in de aan SSRI's blootgestelde groep (IRR = 1,17; BI95 1,16-1,18), na correctie voor de *confounder* expositie in utero aan antibiotica. Ook het gebruik van SSRI's in ten minste het eerste trimester leidt tot een verhoging van het gebruik van luchtwegmedicatie (IRR = 1,18; BI95 1,17-1,20). De verhoging in gebruik is in alle onderzochte periodes gevonden, maar is waarschijnlijk door te kleine patiëntengroepen niet statistisch significant.

Ook in de aan TCA's blootgestelde groep is een stijging gevonden in het gebruik van luchtwegmedicatie (gecorrigeerd voor antibioticagebruik), maar dit effect was niet statistisch significant (IRR = 1,07; BI95 0,96-1,19).

Onze resultaten zijn in lijn met eerdere bevindingen. Kozyrskyj e.a. hebben gerapporteerd dat stress gedurende zwangerschap, gemeen aan de hand van het gebruik van anxiolytica en antidepressiva gezamenlijk, leidt tot luchtwegaandoeningen bij 8,3% van de blootgestelde kinderen [36]. Het is in deze studie niet duidelijk wat de afzonderlijke bijdragen zijn van de anxiolytica en van de antidepressiva; dit zou verder moeten worden onderzocht. Ook de recente studie van Reis en Källén liet een stijging in het aantal respiratoire diagnoses zien na expositie in utero aan antidepressiva [21]. Beide studies suggereren een stijging in het gebruik van

luchtwegmedicatie als gevolg van blootstelling in utero aan antidepressiva.

Andere factoren dan antidepressiva kunnen mogelijk ook het gebruik van luchtwegmedicatie verklaren. Deze factoren zijn maternale diabetes (gebruik van insuline), matернаal antibioticagebruik en matернаal gebruik van benzodiazepinen [37, 38]. Deze variabelen zijn gebruikt voor de covariate analyse in de database. Een probleem is dat maternale depressie zelf ook aanleiding kan geven tot astma [39]. Vaak worden benzodiazepinen in de zwangerschap gebruikt als pseudo-antidepressivum, daarom zijn benzodiazepinen geëxcludeerd in deze studie. Om *confounding by indication* te voorkomen zijn TCA-gebruikers met een dosis < 0,5 DDD geëxcludeerd, aangezien dit gebruik veelal de indicatie neuropathische pijn betreft.

Van belang is dat roken van de moeder of vader niet terug te vinden is in de database. Daarom is verder onderzoek naar deze factor noodzakelijk, zeker aangezien psychofarmacagebruikers meer roken dan gebruikers van niet-psychiatrische medicatie [40]. Wel bekend is dat meeroken bij kleine kinderen kan leiden tot een verhoogd gebruik van luchtwegmedicatie. Luchtwegaandoeningen van de moeder vormen een andere onafhankelijke factor die de ontwikkeling van de luchtwegen van het ongeboren kind beïnvloedt [37].

Ook astma van de moeder is geassocieerd met congenitale luchtwegafwijkingen en dat kan later het gebruik van luchtwegmedicatie verhogen [40]. In onze gegevensset vonden we net geen statistisch significante verhoging van het gebruik van luchtwegmedicatie bij de kinderen als gevolg van het gebruik van luchtwegmedicatie door de moeder. Aangezien er geen verschillen waren in het gebruik van maternale luchtwegmedicatie in de aan antidepressiva blootgestelde groep en de controlegroep, hebben we niet gecorrigeerd voor deze factor.

Opvallend is dat ondanks farmacologische aanwijzingen er geen verschil is tussen de verschillende periodes in de zwangerschap. Wellicht is het kleine aantal patiënten hier mede debet aan. De kracht van deze studie is dat we in de literatuur een farmacologische verklaring hebben gevonden voor de invloed van antidepressiva op de zich ontwikkelende luchtwegen bij het kind en dat we vervolgens deze hypothese hebben kunnen testen met behulp van een grote prescriptiedatabase. Aangezien de prescriptiedatabase potentiële *confounders* bevat, hebben we hiervoor ook kunnen corrigeren, zoals we hier hebben gedaan met het matернаal antibioticagebruik.

Er zijn echter ook tekortkomingen in onze aanpak, zoals het gebruik van een prescriptiedatabase waarbij we niet zeker weten of de patiënten de voorgeschreven medicatie wel hebben ingenomen. Indien echter de patiënten die we hebben meegenomen in ons onderzoek, therapie-ontrouw zouden zijn geweest, dan geven onze resultaten een onderschatting van het daadwerkelijke effect. De database bevat geen gegevens over zelfmedicatie; hiervoor kan dus niet gecorrigeerd worden.

SSRI's en TCA's worden voor een scala aan psychiatrische aandoeningen voorgeschreven. Het zou kunnen zijn dat deze aandoeningen op zichzelf aanleiding kunnen geven tot het gebruik van luchtwegmedicatie bij het kind. Aangezien we geen informatie hebben over de indicatie van voorschrijven, is *confounding by*

indication nog steeds mogelijk. Alleen gerandomiseerde dubbelblinde studies kunnen deze vorm van *confounding* oplossen.

Tot slot binden SSRI's en TCA's ook aan andere receptoren, zoals de muscarine-M3-receptor en de histamine-H1-receptor; het is niet duidelijk wat de functie van deze receptoren is bij de ontwikkeling van de luchtwegen.

Met dank aan dr. S. Vegter voor de ondersteuning van de statistische analyses. Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Aström M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2004 sep;104(3):467-76.
- Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004 apr;103(4):698-709.
- ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008 apr;111(4):1001-20.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008 feb;5(2):e45.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol.* 2011 feb;51(2):264-70.
- Bakker MK, Kölling P, van den Berg PB, de Walle HE, de Jong van den Berg LT. Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade, a population-based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 apr;65(4):600-6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 8e ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Källén B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol.* 2006 apr;21(3):221-2.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007 mei;29(5):918-26.
- Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007 feb;80(1):18-27.
- Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 okt;16(10):1075-85.
- Hallberg P, Odlin V, Sjöblom V. Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006 mei 18;354(20):2188-90.
- Louic C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 jun 28;356(26):2675-83.
- Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 jul;203(1):52.e1-6.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009 sep 23;339:b3569.
- Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 mrt;18(3):246-52.
- Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit.* 2009 jun;31(3):404-9.

- 18 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 feb 9;354(6):579-87.
- 19 Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 mei 18;354(20):2188-90.
- 20 Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007 jun 28;356(26):2684-92.
- 21 Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010 okt;40(10):1723-33.
- 22 Sadler TW. Respiratory system. In: Langman's Medical Embryology. 11e ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 201-8.
- 23 Hilaire G, Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev*. 1999 apr;79(2):325-60.
- 24 Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*. 2001 nov 15;56(5):413-24.
- 25 Mair KM, MacLean MR, Morecroft I, Dempsey Y, Palmer TM. Novel interactions between the 5-HT transporter, 5-HT_{1B} receptors and Rho kinase in vivo and in pulmonary fibroblasts. *Br J Pharmacol*. 2008 okt;155(4):606-16.
- 26 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 nov 15;176(10):1035-40.
- 27 Günther S, Maroteaux L, Schwarzacher SW. Endogenous 5-HT_{2B} receptor activation regulates neonatal respiratory activity in vitro. *J Neurobiol*. 2006 aug;66(9):949-61.
- 28 Pan J, Copland I, Post M, Yeger H, Cutz E. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 jan;290(1):L185-93.
- 29 Phillippe M. Fetal catecholamines. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 aug 1;146(7):840-55.
- 30 McDonald JV Jr, Gonzales LW, Ballard PL, Pitha J, Roberts JM. Lung beta-adrenoreceptor blockade affects perinatal surfactant release but not lung water. *J Appl Physiol*. 1986 mei;60(5):1727-33.
- 31 Hilaire G. Endogenous noradrenaline affects the maturation and function of the respiratory network: possible implication for SIDS. *Auton Neurosci*. 2006 jun 30;126-127:320-31.
- 32 Viemari JC. Noradrenergic modulation of the respiratory neural network. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 dec 10;164(1-2):123-30.
- 33 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Identifying parents in pharmacy data: a tool for the continuous monitoring of drug exposure to unborn children. *J Clin Epidemiol*. 2004 jul;57(7):737-41.
- 34 Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG*. 2006 mei;113(5):559-68.
- 35 Rothman KJ. Writing for epidemiology. *Epidemiology*. 1998 mei;9(3):333-7.
- 36 Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, Macneil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 jan 15;177(2):142-7.
- 37 Algert CS, Bowen JR, Lain SL, Allen HD, Vivian-Taylor JM, Roberts CL. Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 dec;22(8):836-42.
- 38 Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, Triche E, Christiani DC, Leaderer BP. Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: a review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev*. 2002;24(2):176-89.
- 39 Leonard S, Adler LE, Benhammou K, et al. Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001 dec;70(4):561-70.
- 40 Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2011 sep;32(2):189-97.

Geen extra fluctuatie in lithiumspiegels bij ouderen

Ithamar Brinkman

Lithium is al meer dan vijftig jaar in gebruik voor onder andere bipolaire stoornis. Het heeft een smal therapeutisch venster. De klaring vertoont grote interindividuele spreiding en dat geldt dus ook voor de benodigde dosis. *Therapeutic drug monitoring* heeft dan ook een belangrijke rol in lithiumtherapie. De advies-serumconcentratie is 0,4-1,2 mmol/L en spiegels zouden 2-4 keer per jaar bepaald moeten worden.

Ook voor ouderen is lithium een belangrijke en effectieve behandeloptie. Bepaalde kenmerken bij ouderen, zoals verminderde nierfunctie en polyfarmacie, zorgen echter dat de farmacokinetiek beïnvloed kan worden. Tevens zijn ouderen gevoeliger voor nadelige effecten van het middel. De vraag rijst nu of ouderen door deze kenmerken meer kans hebben op fluctuerende spiegels. Van Melick e.a. hebben dit retrospectief onderzocht. In drie ziekenhuizen hebben ze alle lithiumspiegels tussen 1995 en 2004 bekeken. De betrokken patiënten werden ingedeeld in vier leeftijdscategorieën: 40-49, 50-59, 60-69 en ≥ 70 jaar. In deze groepen werden de *variance growth rate*, het percentage tijd binnen, onder en boven het therapeutisch venster en het jaarlijks aantal spiegelbepalingen geregistreerd. Met deze parameters is vastgesteld of er

instabiliteit was in de spiegels (verondersteld doel 0,4-1,2 mmol/L). De resultaten toonden aan dat er alleen bij gebruikers van 70 jaar en ouder significant meer spiegelbepalingen worden uitgevoerd. De overige fluctuatiematen toonden geen grotere instabiliteit in spiegels aan bij oudere gebruikersgroepen.

De auteurs noemen zelf als tekortkomingen van deze studie onder andere dat de veronderstelde streefspiegels mogelijk een te groot bereik hadden ten opzichte van de werkelijkheid. Daarnaast waren er geen verdere gegevens bekend, zoals comorbiditeit, therapietrouw en geneesmiddelengebruik. Desalniettemin lijkt het erop dat hoge leeftijd geen oorzaak is van instabiele lithiumspiegels. Ouderdom hoeft om die reden dan ook geen factor te zijn om lithiumtherapie te staken of niet te starten.

van Melick EJ, Souverein PC, den Breeijen JH, Tusveld CE, Egberts TC, Wilting I. Age as a determinant of instability of serum lithium concentrations. *Ther Drug Monit*. 2013 jun 18 [online publicatie].

Brinkman I. Geen extra fluctuatie in lithiumspiegels bij ouderen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2013;7:e1326.